

Jak připravit toxikologické souhrny  
v nástroji IUCLID a jak odvodit DNEL  
**Praktický průvodce 14**

ABC



## PRÁVNÍ UPOZORNĚNÍ

Tento dokument obsahuje pokyny k nařízení REACH, které vysvětlují povinnosti vyplývající z tohoto nařízení a způsob jejich plnění. Dovolujeme si nicméně uživatele upozornit, že jediným závazným právním textem je text nařízení REACH a že informace v tomto dokumentu nepředstavují právní poradenství. Evropská agentura pro chemické látky nenese odpovědnost za obsah tohoto dokumentu.

Verze	Změny
Verze 1	První vydání – červenec 2012

### Praktický průvodce 14:

Jak připravit toxikologické souhrny v nástroji IUCLID a jak odvodit DNEL

**Referenční číslo:** ECHA-12-B-15-CS  
**ISBN-13:** 978-92-9217-727-0  
**ISSN:** 1831-6549  
**Datum vydání:** červenec 2012  
**Jazyk:** CS

© Evropská agentura pro chemické látky, 2012  
Titulní strana © Evropská agentura pro chemické látky

Prohlášení o vyloučení odpovědnosti a záruk: Toto je pracovní překlad dokumentu, který byl původně zveřejněn v anglickém jazyce. Originální dokument je k dispozici na internetových stránkách agentury ECHA.

Reprodukce je povolena pod podmínkou uvedení zdroje ve znění: „Zdroj: Evropská agentura pro chemické látky, <http://echa.europa.eu/>“ a za předpokladu, že tato skutečnost bude písemně oznámena oddělení pro komunikaci agentury ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Tento dokument bude k dispozici v těchto 22 jazycích:

*angličtina, bulharština, čeština, dánština, estonština, finština, francouzština, italština, litevština, lotyština, maďarština, maltština, němčina, nizozemština, polština, portugalština, rumunština, řečtina, slovenština, slovinština, španělština a švédština*

Máte-li otázky nebo připomínky týkající se tohoto dokumentu, zašlete je prosím (s uvedením referenčního čísla a data vydání) prostřednictvím formuláře žádosti o informace. Tento formulář je k dispozici na webových stránkách agentury ECHA na adrese [http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

### Evropská agentura pro chemické látky

Poštovní adresa: PO Box 400, FI-00121 Helsinky, Finsko  
Adresa pro osobní návštěvu: Annankatu 18, Helsinky, Finsko

## Obsah

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2. SOUHRN POŽADAVKŮ Z PŘÍLOHY 1 NAŘÍZENÍ REACH</b> .....	<b>9</b>
<b>3. PRACOVNÍ POSTUP</b> .....	<b>10</b>
<b>4. OD PODROBNÝCH SOUHRNŮ STUDIÍ K SOUHRNU SLEDOVANÝCH VLASTNOSTÍ</b> <b>12</b>	
<b>4.1 Toxikokinetika, metabolismus a distribuce (7.1)</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Stručný popis klíčových informací .....	12
4.1.2 Klíčové hodnoty pro posouzení chemické bezpečnosti .....	12
4.1.2.1 Bioakumulační potenciál .....	13
4.1.2.2 Míry absorpce .....	13
4.1.3 Diskuze .....	13
<b>4.2 Akutní toxicita (7.2)</b> .....	<b>13</b>
4.2.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	14
4.2.2 Výběr sledovaných vlastností (výběr podrobného souhrnu studie) .....	15
4.2.3 Zdůvodnění výběru .....	15
4.2.4 Úroveň, při které dochází k účinkům .....	16
4.2.5 Kvalita celé databáze .....	16
4.2.6 Stručný popis klíčových informací .....	16
4.2.7 Diskuze .....	16
4.2.8 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	17
<b>4.3 Dráždivost/žiravost (7.3)</b> .....	<b>17</b>
4.3.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	18
4.3.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie) .....	18
4.3.3 Zdůvodnění výběru .....	18
4.3.4 Úroveň, při které dochází k účinkům .....	19
4.3.5 Stručný popis klíčových informací .....	19
4.3.6 Diskuze .....	19
4.3.7 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	19
<b>4.4 Senzibilizace (7.4)</b> .....	<b>19</b>
4.4.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	20
4.4.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie) .....	21
4.4.3 Zdůvodnění výběru .....	21
4.4.4 Stručný popis klíčových informací .....	22
4.4.5 Diskuze .....	22
4.4.6 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	22
<b>4.5 Toxicita po opakovaných dávkách (7.5)</b> .....	<b>22</b>
4.5.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	23
4.5.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie) .....	24
4.5.3 Zdůvodnění výběru .....	24
4.5.4 Úroveň, při které dochází k účinkům .....	24

4.5.5 Typ zkoušky .....	25
4.5.6 Druhy .....	25
4.5.7 Kvalita celé databáze .....	26
4.5.8 Cílový orgán .....	26
4.5.9 Stručný popis klíčových informací .....	26
4.5.10 Diskuze .....	26
4.5.11 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	26
<b>4.6 Genetická toxicita (7.6) .....</b>	<b>26</b>
4.6.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	27
4.6.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie) .....	28
4.6.3 Zdůvodnění výběru .....	29
4.6.4 Stručný popis klíčových informací .....	29
4.6.5 Diskuze .....	29
4.6.6 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	29
<b>4.7 Karcinogenita (7.7) .....</b>	<b>29</b>
4.7.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	30
4.7.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie) .....	31
4.7.3 Zdůvodnění výběru .....	31
4.7.4 Úroveň, při které dochází k účinkům .....	31
4.7.5 Typ zkoušky .....	32
4.7.6 Druhy .....	32
4.7.7 Kvalita celé databáze .....	32
4.7.8 Cílový orgán .....	32
4.7.9 Stručný popis klíčových informací .....	32
4.7.10 Diskuze .....	32
4.7.11 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	32
<b>4.8 Toxicita pro reprodukci (7.8) .....</b>	<b>32</b>
4.8.1 Závěr o sledované vlastnosti .....	33
4.8.2 Výběr sledované vlastnosti .....	34
4.8.3 Zdůvodnění výběru .....	34
4.8.4 Úroveň, při které dochází k účinkům .....	34
4.8.5 Druh zkoušky .....	34
4.8.6 Druhy .....	34
4.8.7 Kvalita celé databáze .....	34
4.8.8 Stručný popis klíčových informací .....	34
4.8.9 Diskuze .....	35
4.8.10 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat .....	35
<b>5. OD SOUHRNŮ SLEDOVANÝCH VLASTNOSTÍ K SOUHRNU TOXIKOLOGICKÝCH INFORMACÍ .....</b>	<b>36</b>
<b>5.1 Nejcitlivější sledovaná vlastnost .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 Odvození DNEL .....</b>	<b>37</b>

5.2.1 Sledované vlastnosti přispívající k odvození hodnot DNEL .....	38
5.2.2 Přehled informací o DNEL, které mají být oznámeny prostřednictvím nástroje IUCLID .....	39
5.2.3 Metoda odvození DNEL .....	40
5.2.3.1 Výchozí bod deskriptoru dávky .....	40
5.2.4 Oznámení hodnotících faktorů .....	41
<b>6. OD TOXIKOLOGICKÉHO SOUHRNU K POSOUZENÍ EXPOZICE A RIZIK .....</b>	<b>45</b>
<b>6.1 Přehled typů posouzení chemické bezpečnosti .....</b>	<b>45</b>
<b>6.2 Charakterizace rizika se nevyžaduje .....</b>	<b>47</b>
<b>6.3 Kvantitativní charakterizace rizika .....</b>	<b>47</b>
<b>6.4 Semikvantitativní charakterizace rizika .....</b>	<b>47</b>
<b>6.5 Kvalitativní charakterizace rizika .....</b>	<b>47</b>

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Pracovní postup pro toxikologické souhrny .....	10
Obrázek 2: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxikokinetiku .....	12
Obrázek 3: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o bioakumulaci .....	13
Obrázek 4: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro akutní toxicitu .....	14
Obrázek 5: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro akutní toxicitu .....	15
Obrázek 6: Seznam v nástroji ICULID pro výběr úrovně, při které dochází k účinkům, pro akutní toxicitu .....	16
Obrázek 7: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro dráždivost .....	17
Obrázek 8: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti .....	18
Obrázek 9: Seznam v nástroji ICULID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro dráždivost/žíravost pro kůži/oči .....	19
Obrázek 10: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro senzibilizaci kůže .....	20
Obrázek 11: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro senzibilizaci .....	21
Obrázek 12: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxicitu po opakovaných dávkách .....	23
Obrázek 13: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro toxicitu po opakovaných dávkách .....	23
Obrázek 14: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro toxicitu po opakovaných dávkách .....	24
Obrázek 15: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr druhu zkoušky pro toxicitu po opakovaných dávkách .....	25
Obrázek 16: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr druhu pro toxicitu po opakovaných dávkách .....	25
Obrázek 17: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro genetickou toxicitu .....	27
Obrázek 18: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro genetickou toxicitu .....	27
Obrázek 19: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro karcinogenitu, není-li k dispozici žádná studie .....	30
Obrázek 20: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro karcinogenitu .....	30
Obrázek 21: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro karcinogenitu .....	31

---

Obrázek 22: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxicitu pro reprodukci ....	33
Obrázek 23: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru z posouzení nebezpečnosti.....	36
Obrázek 24: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr nejcitlivější sledované vlastnosti .....	37
Obrázek 25: Příklad z toxikologického souhrnu v nástroji IUCLID („Toxikologické informace“) pro odvození DNEL.....	40

## 1. ÚVOD

Aby žadatelé o registraci prokázali bezpečné použití látek, musí splnit požadavky na informace, jak stanoví čl. 10 a 12 nařízení REACH č. 1907/2006/ES společně s přílohami I, VI, VII–X a XI tohoto nařízení.

Tento dokument podává informace o tom, jak vyplnit toxikologické souhrny v oddíle 7 nástroje IUCLID a jak odvodit hodnoty DNEL. DNEL (Derived No Effects Level – odvozená úroveň, při které nedochází k nepříznivým účinkům) je mezní úroveň expozice látky, která by u člověka neměla být překročena. V nástroji IUCLID existují dvě úrovně toxikologických souhrnů:

- Souhrny jednotlivých sledovaných vlastností: souhrn sledované vlastnosti v nástroji IUCLID uvádí informace o jedné toxikologické sledované vlastnosti, které jsou zvoleny k přenesení do posouzení nebezpečnosti. Vychází z (podrobných) souhrnů studií oznámených k dané sledované vlastnosti (viz oddíly 7.1 až 7.12).
- Souhrn toxikologických informací: souhrn toxikologických informací (souhrn cílových vlastností „Toxikologické informace“ v nástroji IUCLID) v oddíle 7 slučuje souhrny pro jednotlivé sledované vlastnosti a uvádí závěr vyplývající z posouzení nebezpečnosti pro každou cílovou skupinu (pracovníci, obecná populace), cestu expozice (orální, inhalací, dermální, oční) a druh účinku (dlouhodobý, krátkodobý, místní nebo systémový). Tento závěr lze vyjádřit jako kvantitativní prahovou hodnotu (např. DNEL nebo DMEL) nebo jako kvalitativní indikátor nebezpečnosti.

Dále tento dokument vysvětluje, jaký dopad mají závěry posouzení nebezpečnosti na rozsah posouzení expozice a typ charakterizace rizika.

Je třeba poznamenat, že tento praktický průvodce se nezabývá vypracováním podrobných souhrnů studií a souhrnů studií v nástroji IUCLID. Více informací naleznete v Praktickém průvodci 3: Jak oznamovat podrobné souhrny studií.

Tento praktický průvodce nezahrnuje následující posouzení:

- odvození místních dermálních hodnot DNEL,
- odvození hodnot DMEL,
- oznamování údajů o účincích na člověka a jejich použití pro vyvození závěrů o sledovaných vlastnostech,
- souhrn sledovaných vlastností pro senzibilizaci dýchacích cest,
- odvození hodnot DNEL pro akutní systémovou toxicitu.

Podrobnější pokyny k odvození hodnot DNEL naleznete v ***Pokynech k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti, kapitole R.8: Charakterizace vztahu mezi dávkou [koncentrací] a odezvou, pokud jde o lidské zdraví.***



## 2. SOUHRN POŽADAVKŮ Z PŘÍLOHY 1 NAŘÍZENÍ REACH

Příloha I nařízení REACH vymezuje, jak by se mělo provádět posouzení nebezpečnosti pro lidské zdraví. To zahrnuje čtyři kroky: 1) vyhodnocení informací o účincích na jiné organismy než na člověka, 2) vyhodnocení informací o účincích na člověka, 3) klasifikace a označení a 4) odvození DNEL.

Vyhodnocení informací o účincích na jiné organismy než na člověka obsahuje:

- určení nebezpečnosti pro daný účinek na základě všech informací o účincích na jiné organismy než na člověka, které jsou k dispozici,
- určení kvantitativního vztahu mezi dávkou (koncentrací) a odezvou (účinkem).

Nelze-li stanovit kvantitativní vztah mezi dávkou (koncentrací) a odezvou (účinkem), mělo by být zahrnuto kvalitativní posouzení.

Výběr studie a deskriptoru dávky k přenesení do posouzení nebezpečnosti by měl vycházet z následujících pravidel:

- Obvykle by se měla vybrat studie s nejnižším deskriptorem dávky. Je však třeba vzít v úvahu několik dalších faktorů, např. provedení studie, přiměřenost, relevantnost zkušebních biologických druhů, kvalita výsledků, platnost zkoušky.
- Pokud není vybrána studie s nejnižším deskriptorem dávky, měla by být tato skutečnost plně odůvodněna.

Při určování hodnot DNEL by se měly vzít v úvahu následující skutečnosti:

- Hodnota DNEL by měla odrážet pravděpodobnou cestu (cesty), trvání a frekvenci expozice.
- U některých sledovaných vlastností (např. mutagenita) nemusí dostupné informace umožňovat odvození DNEL.
- Může být nutné – v závislosti na určených použitích (a očekávané expozici) určit různé hodnoty DNEL pro každou příslušnou lidskou populaci.

Při odvozování hodnot DNEL by se měly vzít v úvahu následující faktory:

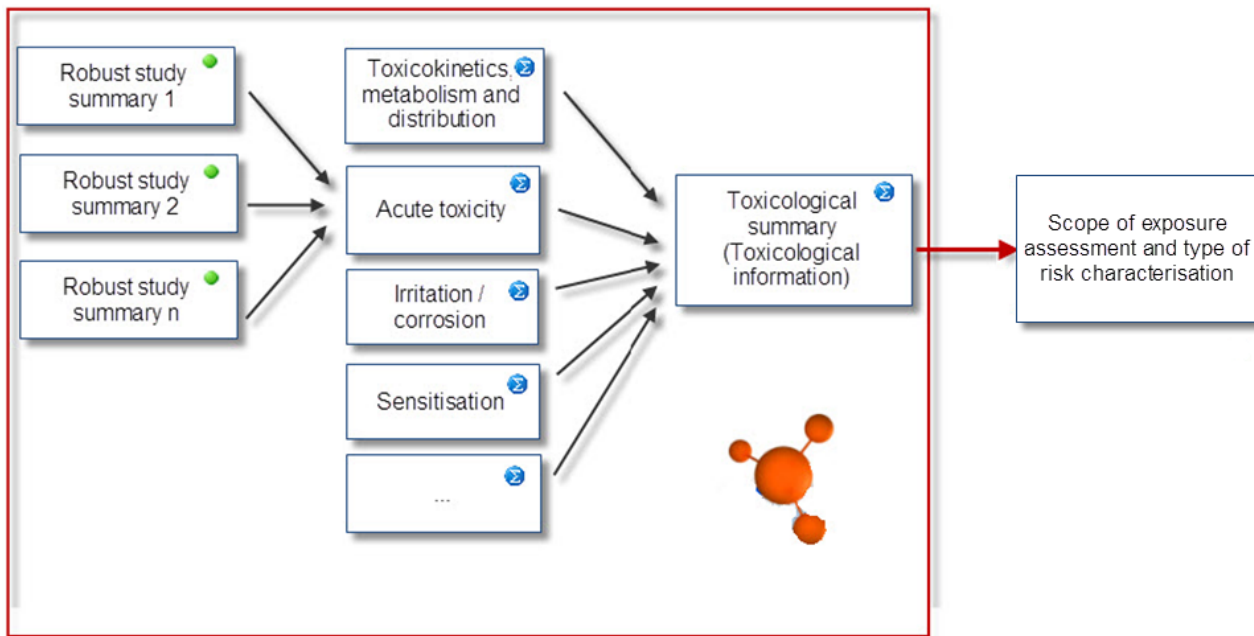
- nejistota způsobená experimentálními údaji a vnitrodruhovou a mezidruhovou variabilitou,
- povaha a závažnost účinků,
- citlivost lidské populace, jíž se dané informace o expozici týkají.

Nelze-li odvodit žádnou hodnotu DNEL, měla by se tato skutečnost jasně uvést a plně odůvodnit.

### 3. PRACOVNÍ POSTUP

Obrázek 1 představuje hlavní pracovní postup od hlášení dostupných studií pro jednotlivé sledované vlastnosti až po odvození toxikologického souhrnu v nástroji IUCLID pro látky dosahující množství 10 tun či více za rok, který je poté přenesen do posouzení expozice a charakterizace rizika.

Obrázek 1: Pracovní postup pro toxikologické souhrny



Podrobný souhrn studie 1	Toxikokinetika, metabolismus a distribuce	Toxikologický souhrn (Toxikologické informace)	Rozsah posouzení expozice a typ charakterizace rizika
Podrobný souhrn studie 2	Akutní toxicita		
Podrobný souhrn studie 3	Dráždivost / žíravost		
	Senzibilizace		
	...		

1. Postup začíná uvedením podrobných souhrnů studií v záznamech studií sledovaných vlastností v nástroji IUCLID. Tento krok je popsán v Praktickém průvodci 3: Jak oznamovat podrobné souhrny studií.
2. Poté se, je-li to možné, vybere jeden podrobný souhrn studie (tj. jeden záznam studie sledovaných vlastností v nástroji IUCLID), který se použije jako referenční v souhrnu sledovaných vlastností. Nicméně pokud je třeba, mohou se vzít v úvahu všechny podrobné souhrny studií pro konkrétní sledovanou vlastnost a lze na ně odkazovat v souhrnu sledovaných vlastností. Souhrn sledovaných vlastností by měl rovněž obsahovat vyhodnocení celé databáze, diskuzi o výsledcích a zdůvodnění klasifikace / rozhodnutí látku neklasifikovat.

3. Nakonec jsou informace ze všech souhrnů sledovaných vlastností sloučeny do (celkového) toxikologického souhrnu. Vyvodí se závěry týkající se nebezpečnosti, které zahrnují buď odvození DNEL či DMEL, nebo kvalitativní závěry ohledně nebezpečnosti. V závislosti na závěrech týkajících se nebezpečnosti je určen rozsah posouzení expozice a druh charakterizací rizika.

## 4. OD PODROBNÝCH SOUHRNŮ STUDIÍ K SOUHRNU SLEDOVANÝCH VLASTNOSTÍ

V následujících oddílech nalezne žadatel o registraci pokyny, jak vyplnit pole související s každým souhrnem sledovaných toxikologických vlastností, který lze použít k vyvození závěrů ohledně nebezpečnosti.

### 4.1 Toxikokinetika, metabolismus a distribuce (7.1)

Tento souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje:

- volné textové pole k uvedení krátkého popisu dostupných klíčových informací,
- klíčové hodnoty na úrovni potenciální bioakumulace a klíčové hodnoty absorpce pro posouzení chemické bezpečnosti (CSA),
- diskuzní pole k dalšímu vysvětlení a odůvodnění výběru klíčových hodnot.

**Obrázek 2: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxikokinetiku**

Níže je uveden popis různých polí, která jsou k dispozici v souhrnu sledovaných vlastností: Toxikokinetika, metabolismus a distribuce:

#### 4.1.1 Stručný popis klíčových informací

V tomto textovém poli by měly být popsány informace z hlavní studie týkající se absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece nebo pozorování založená na fyzikálně-chemických vlastnostech.

#### 4.1.2 Klíčové hodnoty pro posouzení chemické bezpečnosti

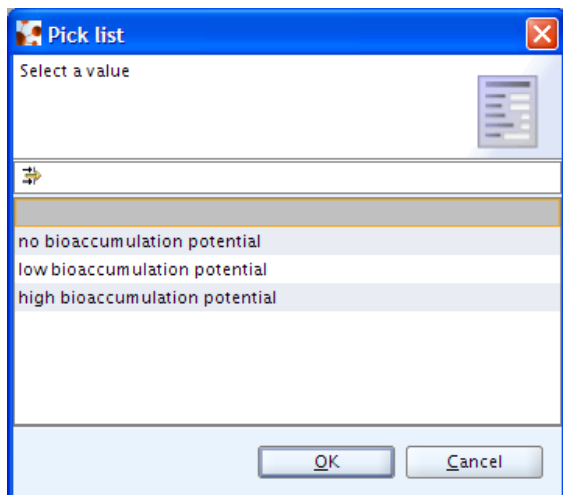
V tomto oddíle by se měly uvést klíčové hodnoty týkající se míry bioakumulace a absorpce. Tyto informace se používají například v kontextu extrapolace mezi různými cestami expozice

nebo při diskuzi o potenciální vnitřní dávce v posouzení chemické bezpečnosti.

#### 4.1.2.1 Bioakumulační potenciál

Výběrem jedné možnosti z položek na seznamu lze vložit závěr ohledně bioakumulačního potenciálu (viz obrázek níže).

**Obrázek 3: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o bioakumulaci**



Informace obvykle vycházejí z fyzikálně-chemických vlastností (log Ko/v, molekulová struktura a molekulová hmotnost) a metabolismu (jsou-li informace k dispozici).

Zdůvodnění uvedené hodnoty lze vysvětlit v poli pro diskuzi níže.

#### 4.1.2.2 Míry absorpce

Informace obvykle vycházejí z fyzikálně-chemických vlastností (log Ko/v, molekulová struktura a molekulová hmotnost).

### 4.1.3 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

## 4.2 Akutní toxicita (7.2)

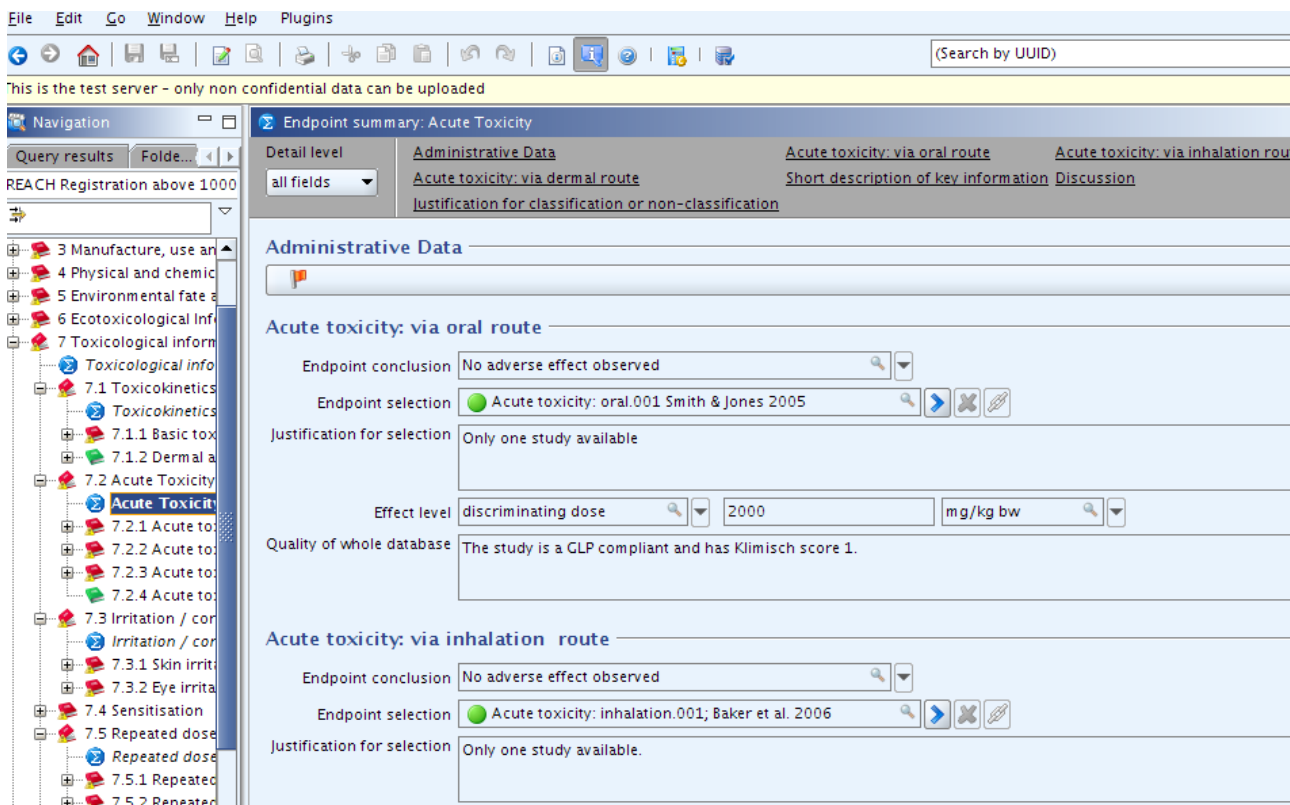
Souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje pro každou cestu expozice tyto prvky:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- druh deskriptoru dávky (výběr ze seznamu) a hodnota pro úroveň, při níž dochází k účinkům, zjištěná v dané studii,
- volné textové pole k charakterizaci kvality celé databáze pro tuto sledovanou vlastnost.

Následující textová pole slouží k uvedení sloučených informací pro všechny tři cesty:

- volné textové pole k popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

**Obrázek 4: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro akutní toxicitu**

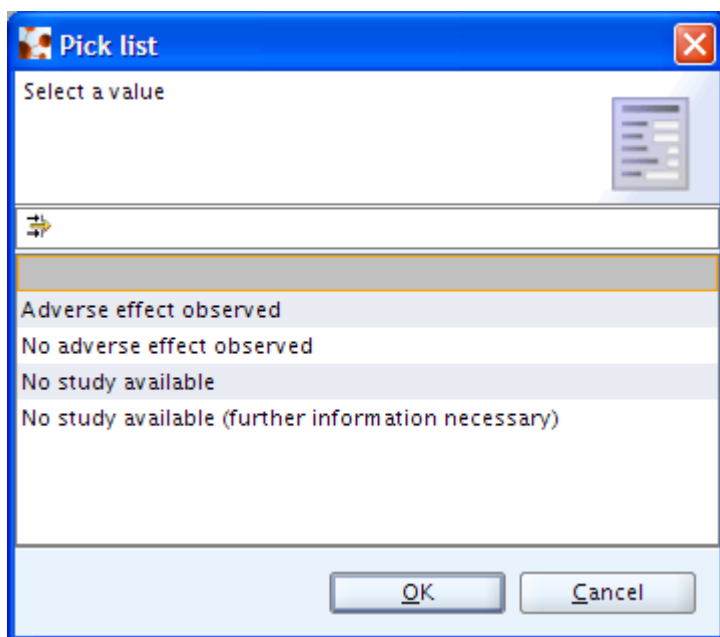


U všech tří sledovaných vlastností (orální, inhalační a dermální akutní toxicita) by měl být vybrán „endpoint conclusion“ (závěr o sledované vlastnosti). Závěr o sledované vlastnosti by měl vycházet z mortality zvířat. Měla by se zvážit povaha a reverzibilita závažných účinků jiných než mortality.

#### 4.2.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

Obrázek 5: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro akutní toxicitu



Následující tabulka uvádí přehled různých možností dostupných v nástroji IUCLID.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nepříznivé účinky (Adverse effects observed)	Jestliže byla v některé ze studií pozorována mortalita nebo závažné nepříznivé účinky. (Je třeba poznamenat, že zvířata, která jsou člověkem usmrcena kvůli utrpení a bolesti způsobenými sloučeninou, by se měla zaznamenat jako úmrtí související se sloučeninou.)
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Jestliže je k dispozici studie a při mezní úrovni dávky nezemřela žádná zvířata ani nebyly pozorovány závažné účinky.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Není relevantní pro akutní toxicitu, neboť k provedení studií podle přílohy VII nebo VIII není nutný návrh zkoušek

#### 4.2.2 Výběr sledovaných vlastností (výběr podrobného souhrnu studie)

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž závěr o sledované vlastnosti vychází. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by být zvolena studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

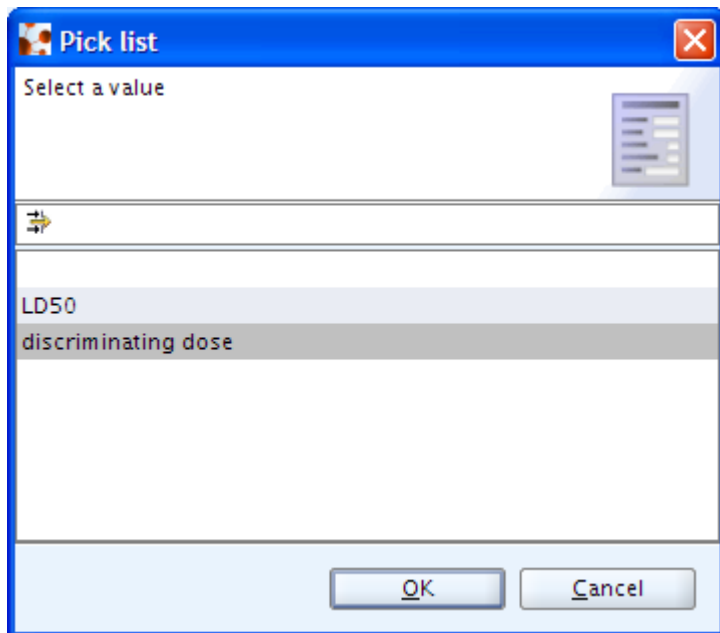
#### 4.2.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je nutné zejména tehdy, pokud nebyla vybrána studie (podrobný souhrn

studie) s nejnižším deskriptorem dávky. Zdůvodnění může obsahovat například tvrzení, že studie s nejnižším deskriptorem dávky má nízkou kvalitu nebo že pozorovaný účinek není relevantní pro člověka. Jestliže není pro souhrn sledovaných vlastností vybrán žádný podrobný souhrn studie, mělo by se zdůvodnění uvést vždy.

#### 4.2.4 Úroveň, při které dochází k účinkům

Obrázek 6: Seznam v nástroji ICULID pro výběr úrovně, při které dochází k účinkům, pro akutní toxicitu



Obvykle by se měla zvolit dávka LD50 (LC50 při inhalaci). Pokud nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky, rovná se úroveň, při níž dochází k účinkům, mezní dávce.

#### 4.2.5 Kvalita celé databáze

Je třeba zvážit následující faktory, neboť mohou mít vliv na posouzení nebezpečnosti:

- Do jaké míry splňují dostupné informace jako celek požadavek nařízení REACH na údaje, který se řídí tonáží (úplnost databáze)?
- Spolehlivost a konzistentnost různých studií: je třeba vzít v úvahu kvalitu zkušební metody, velikost a statistickou sílu návrhu studie, biologickou hodnověrnost, vztahy mezi dávkou a odezvou a statistické testy.

#### 4.2.6 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění.

#### 4.2.7 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.



### 4.2.8 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

Souhrn sledovaných vlastností by se měl porovnat s kritérii klasifikace. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií klasifikace.

Upozorňujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2 nástroje ICULID.

### 4.3 Dráždivost/žíravost (7.3)

Souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje pro každou cestu expozice tyto části:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- seznam pro výběr možnosti označující úroveň, kdy dochází k účinku, kvalitativním způsobem.
- Pro dráždivost/žíravost pro kůži a oči jsou navíc k dispozici tyto části:
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie.

Následující textová pole slouží k uvedení sloučených informací pro všechny tři cesty:

- volné textové pole ke krátkému popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

**Upozornění: dráždivost pro dýchací cesty není v tomto oddíle zahrnuta.**

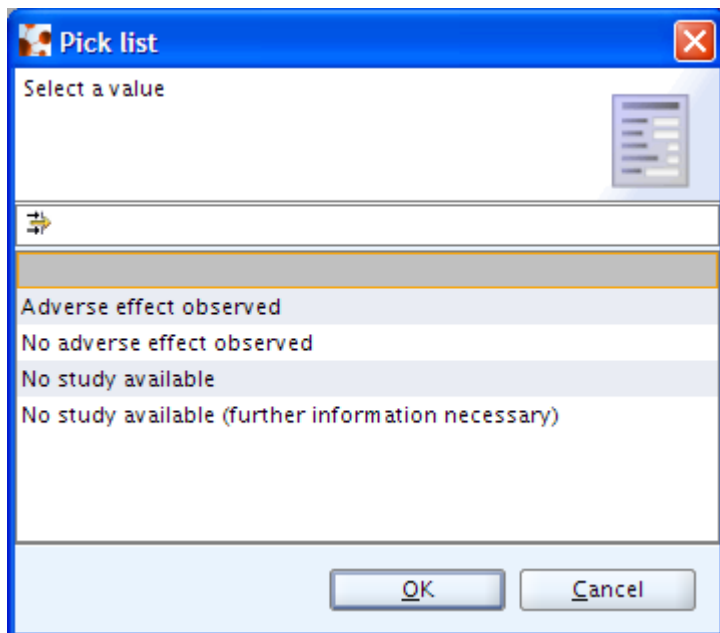
**Obrázek 7: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro dráždivost**

The screenshot displays the IUCLID software interface for the 'Endpoint summary: Irritation / corrosion'. On the left, a navigation pane shows a tree structure with 'Irritation / corrosion' selected. The main content area is divided into sections: 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. Each section contains fields for 'Endpoint conclusion', 'Endpoint selection', 'Justification for selection', and 'Effect level'. The 'Skin irritation / corrosion' section shows 'Adverse effect observed' as the conclusion, 'Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006' as the selected endpoint, and 'Only one study available.' as the justification. The 'Eye irritation' section shows 'Adverse effect observed' as the conclusion, 'Eye irritation.001; Watt et al. 2003' as the selected endpoint, and 'Only one study available.' as the justification. The 'Effect level' for both is 'slightly irritating'.

### 4.3.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

Obrázek 8: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti



Následující tabulka uvádí přehled různých dostupných možností.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nežádoucí účinky (Adverse effects observed)	Látka splňuje kritéria klasifikace pro dráždivost / žíravost / vážné poškození očí.
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Látka nesplňuje kritéria klasifikace pro příslušnou sledovanou vlastnost.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Není relevantní pro dráždivost/žíravost pro kůži/oči, neboť k provedení studií podle přílohy VII nebo VIII není nutný návrh zkoušek.

### 4.3.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie)

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž vychází závěr o sledované vlastnosti. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by být vybrána studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

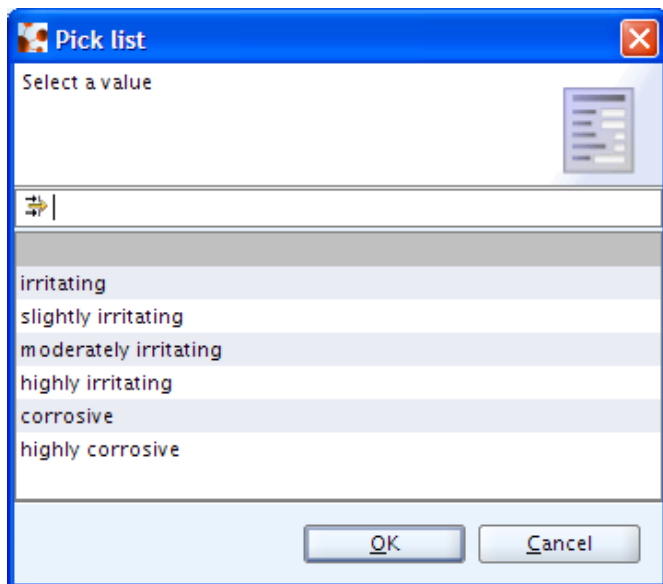
### 4.3.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je nutné zejména tehdy, pokud nebyla vybrána studie (podrobný souhrn studie) s nejnižším deskriptorem dávky. Zdůvodnění může obsahovat například tvrzení, že studie s nejnižším deskriptorem dávky má nízkou kvalitu nebo že pozorovaný účinek není relevantní pro člověka. Jestliže není pro souhrn sledovaných vlastností vybrán žádný podrobný

souhrn studie, mělo by se zdůvodnění uvést vždy.

#### 4.3.4 Úroveň, při které dochází k účinkům

Obrázek 9: Seznam v nástroji ICULID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro dráždivost/žíravost pro kůži/oči



Úroveň, při níž dochází k účinkům, by se měla zvolit pouze tehdy, pokud látka splňuje kritéria klasifikace pro dráždivost/žíravost. Jestliže je látka určena ke klasifikaci v kategorii 1A, 1B nebo 1C pro kůži a kategorii 1 pro oči, měla by být zvolena úroveň účinku „corrosive“ (žíravá). Jestliže je látka klasifikována v kategorii 2 (jak pro kůži, tak pro oči), měla by se zvolit úroveň účinku „irritating“ (dráždivá).

#### 4.3.5 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění z vybraných studií.

#### 4.3.6 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

#### 4.3.7 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

Zde by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií. Upozorňujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2 nástroje ICULID. Rovněž upozorňujeme, že u sledované vlastnosti dráždivost/žíravost se závěry řídí klasifikací. V případě potřeby by měly být vysvětleny důvody, proč nepříznivé účinky hlášené v podrobných souhrnech studií nevedou ke klasifikaci látky (a tudíž k tvrzení „no hazard identified“ (nebyla zjištěna žádná nebezpečnost)).

### 4.4 Senzibilizace (7.4)

Souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje pro každou cestu expozice tyto části:

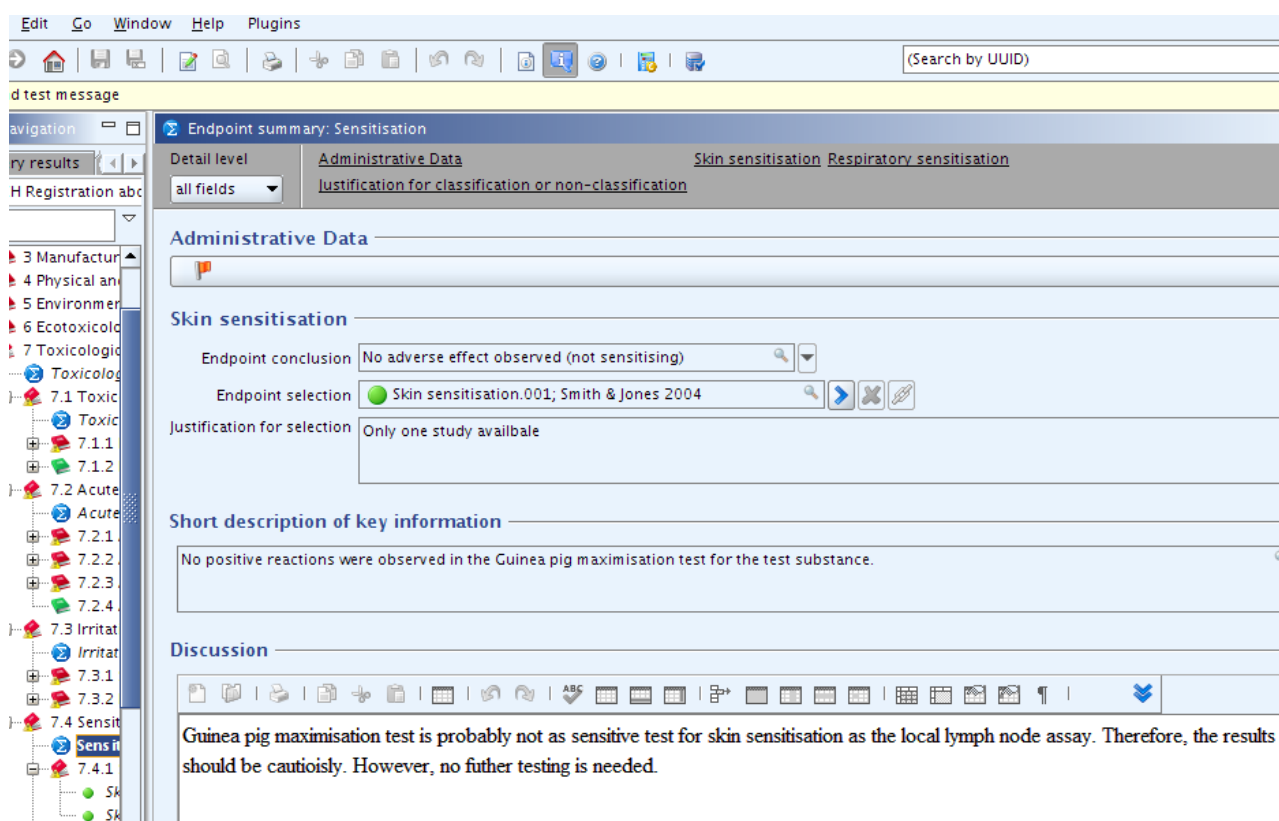
- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybraný záznam studií (podrobný souhrn studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- volné textové pole ke krátkému popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze).

Následující textové pole slouží k uvedení sloučených informací pro tyto dvě cesty:

- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

### Upozornění: tento oddíl nezahrnuje senzibilizaci dýchacích cest

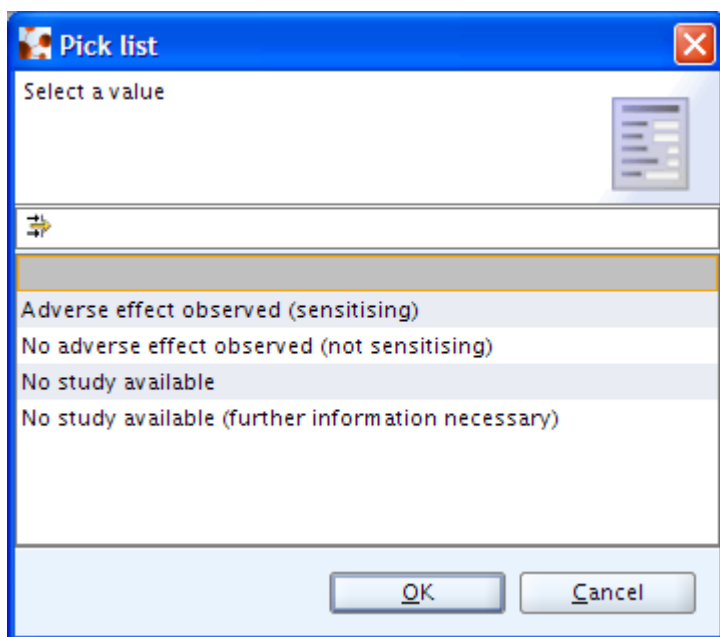
**Obrázek 10: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro senzibilizaci kůže**



#### 4.4.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

Obrázek 11: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro senzibilizaci



Následující tabulka uvádí přehled různých dostupných možností.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nežádoucí účinky (Adverse effects observed)	Látka je klasifikována pro senzibilizaci.
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Látka není klasifikována pro senzibilizaci.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Není relevantní pro senzibilizaci, neboť k provedení studií podle přílohy VII nebo VIII není nutný návrh zkoušek.

#### 4.4.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie)

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž vychází závěr o sledované vlastnosti. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by se vybrat studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje nebo jiné údaje o účincích na člověka za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

#### 4.4.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je nutné zejména tehdy, pokud nebyla vybrána studie (podrobný souhrn studie) s nejnižším deskriptorem dávky. Zdůvodnění může obsahovat například tvrzení, že studie s nejnižším deskriptorem dávky má nízkou kvalitu nebo že pozorovaný účinek není relevantní pro člověka. Jestliže není pro souhrn sledovaných vlastností vybrán žádný podrobný souhrn studie, mělo by se zdůvodnění uvést vždy.

#### 4.4.4 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění.

#### 4.4.5 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

#### 4.4.6 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

V tomto oddíle by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií. Upozorňujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2 nástroje ICULID.

### 4.5 Toxicita po opakovaných dávkách (7.5)

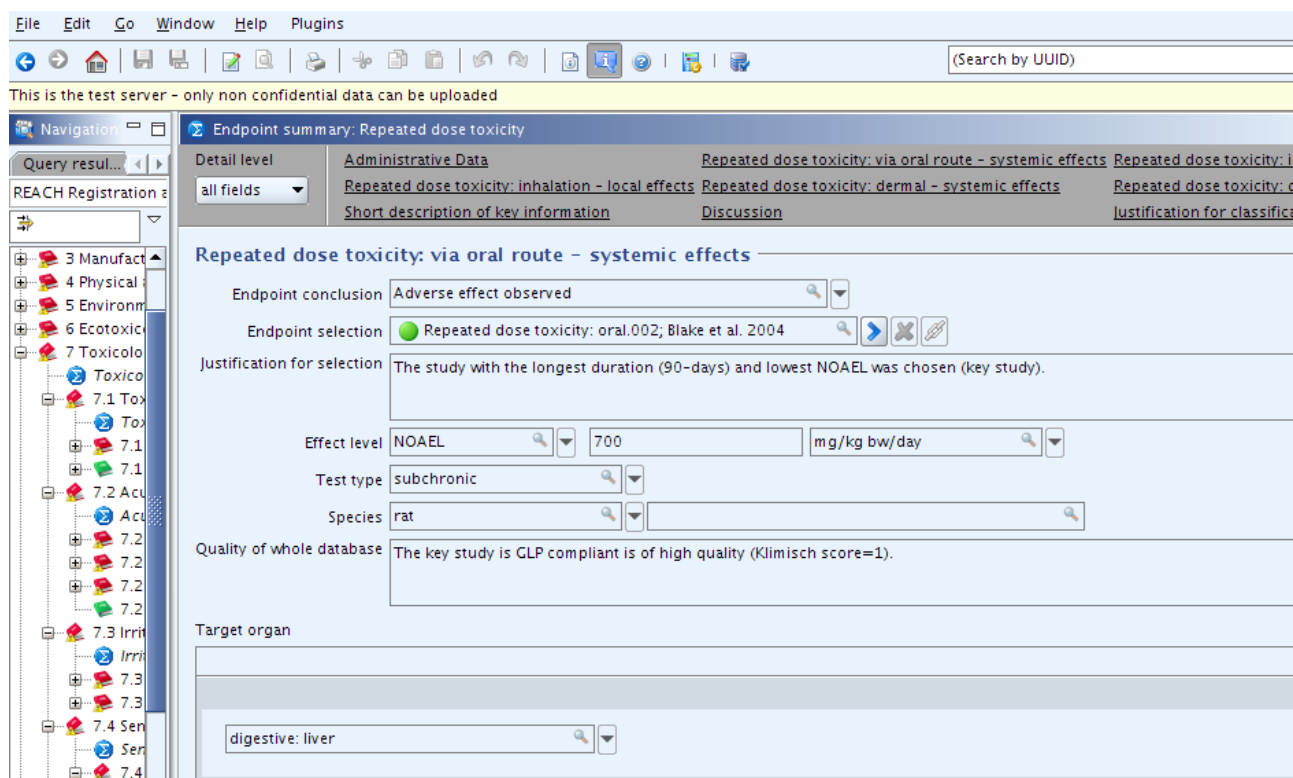
Tento oddíl se týká sledovaných vlastností 7.9.1 Neurotoxicita a 7.9.2 Imunotoxicita. Souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje pro každou cestu expozice tyto části:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- druh deskriptoru dávky (výběr ze seznamu) a hodnota pro úroveň, při níž dochází k účinkům, zjištěná v dané studii,
- seznam pro výběr druhu zkoušky a seznam pro výběr druhu v dané studii,
- volné textové pole k charakterizaci kvality celé databáze pro tuto sledovanou vlastnost,
- seznam pro výběr označení cílového orgánu, u něž existují nejvyšší obavy.

Následující textová pole slouží k uvedení sloučených informací pro všechny tři cesty (orální, dermální a inhalační):

- volné textové pole ke krátkému popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

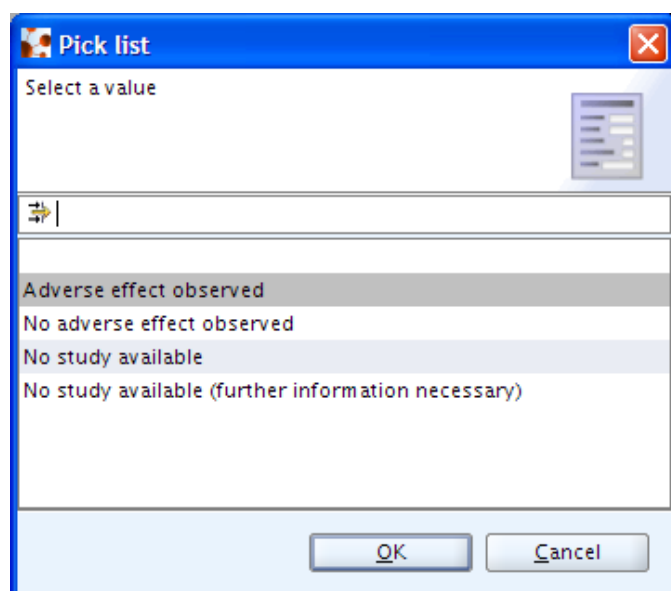
**Obrázek 12: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxicitu po opakovaných dávkách**



#### 4.5.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

**Obrázek 13: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro toxicitu po opakovaných dávkách**



Následující tabulka uvádí přehled různých dostupných možností.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nepříznivé účinky (Adverse effects observed)	Pozorovány nepříznivé účinky při mezní nebo nižší dávce.
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky při mezní nebo nižší dávce.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Dokumentace obsahuje návrh zkoušek pro toxicitu po opakovaných dávkách (90denní studie).

#### 4.5.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie)

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž vychází závěr o sledované vlastnosti. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by být vybrána studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

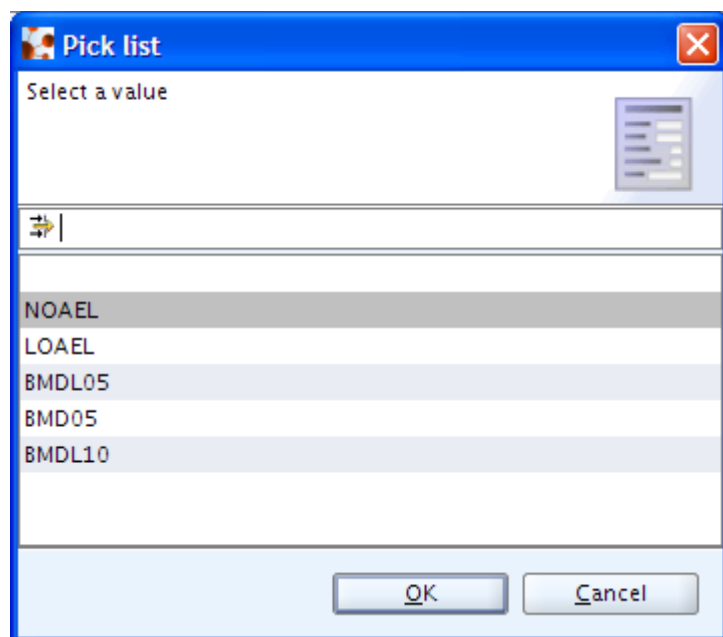
Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

#### 4.5.3 Zdůvodnění výběru

Zvláštní zdůvodnění výběru je zapotřebí, jestliže se zvolí krátkodobá studie (např. 28denní studie) namísto studie dlouhodobé (např. 90denní studie), studie o nízké kvalitě namísto studie o kvalitě vysoké nebo studie, která není prováděna v souladu s GLP, namísto studie prováděné v souladu s GLP.

#### 4.5.4 Úroveň, při které dochází k účinkům

Obrázek 14: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro toxicitu po opakovaných dávkách



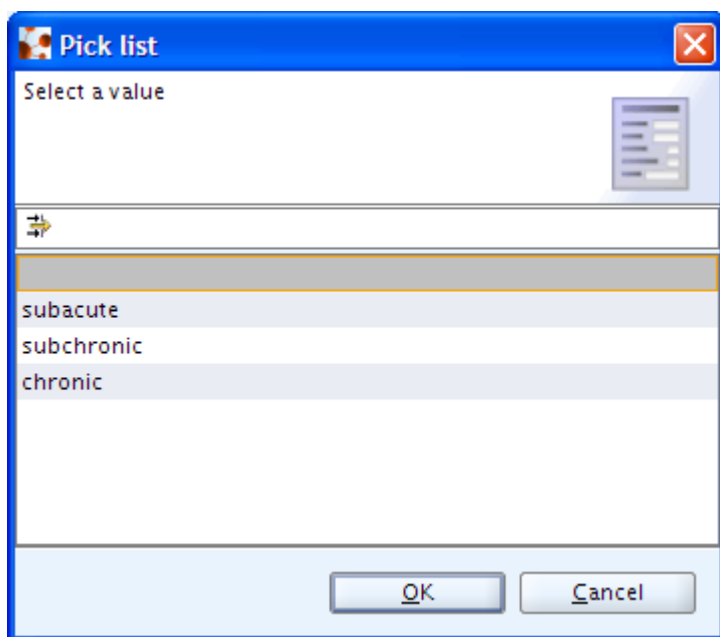
Primárním deskriptorem dávky v tomto souhrnu sledovaných vlastností je NOAEL nebo NOAEC,



v některých studiích rovněž BMDL (benchmark dose level, úroveň referenční dávky). Hodnoty LOAEL nebo LOAEC by se měly používat pouze tehdy, pokud hodnoty NOAEL/NOAEC nejsou k dispozici. Je-li deskriptor dávky v podrobném souhrnu studie vyjádřen v ppm/ppb, měl by se nejprve převést na  $\text{ng/m}^3$  nebo  $\mu\text{g/m}^3$  nebo  $\text{mg/m}^3$ . U inhalační a dermální cesty existuje rovněž možnost oznámit výsledky týkající se místních účinků.

#### 4.5.5 Typ zkoušky

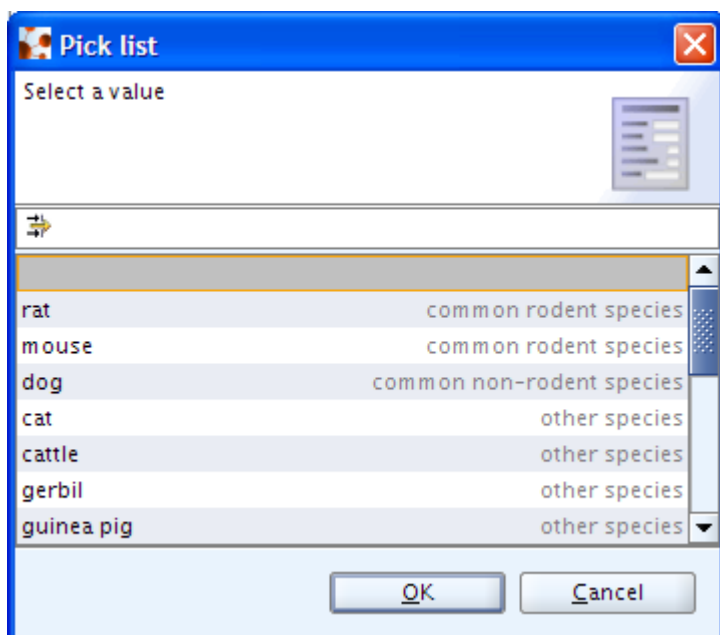
Obrázek 15: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr druhu zkoušky pro toxicitu po opakovaných dávkách



Druh zkoušky by měl být stejný jako ve vybraném podrobném souhrnu studie. Tyto informace se použijí k odvození DNEL.

#### 4.5.6 Druhy

Obrázek 16: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr druhu pro toxicitu po opakovaných dávkách



Vybraný druh by měl být stejný jako ve vybraném podrobném souhrnu studie.

#### 4.5.7 Kvalita celé databáze

Je třeba zvážit následující faktory, neboť mohou mít vliv na posouzení nebezpečnosti:

- Do jaké míry splňují dostupné informace jako celek požadavek nařízení REACH na údaje, který se řídí tonáží (úplnost databáze)?
- Spolehlivost a konzistentnost různých studií: zde je třeba vzít v úvahu kvalitu zkušební metody, velikost a statistickou sílu návrhu studie, biologickou hodnověrnost, vztahy mezi dávkou a odezvou a statistické testy.

#### 4.5.8 Cílový orgán

Existuje-li několik cílových orgánů, měl by se vybrat ten cílový orgán, u něhož nepříznivé účinky vedou k nejvyšším obavám, tj. orgán, který souvisí s deskriptorem dávky.

#### 4.5.9 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění.

#### 4.5.10 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

#### 4.5.11 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

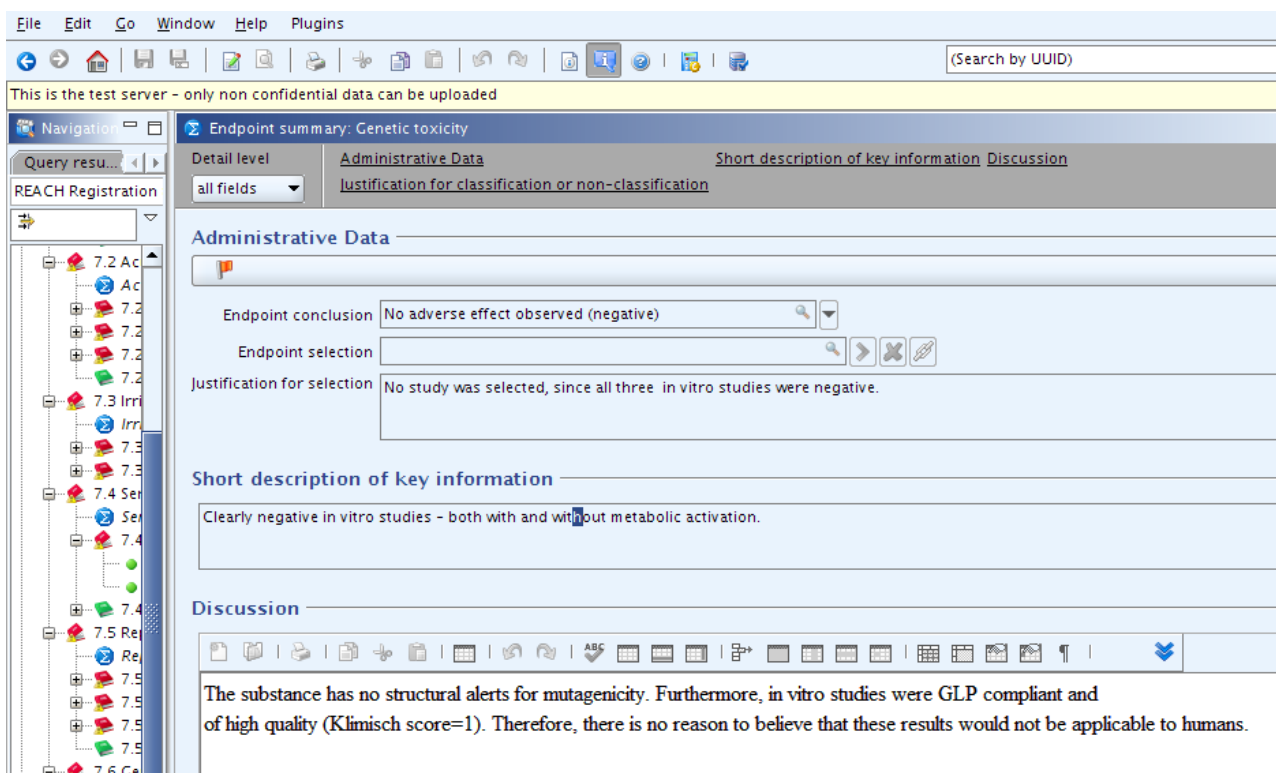
V tomto oddíle by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií. Upozornujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2 nástroje ICULID.

### 4.6 Genetická toxicita (7.6)

Tento souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID obsahuje následující části:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- volné textové pole ke krátkému popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

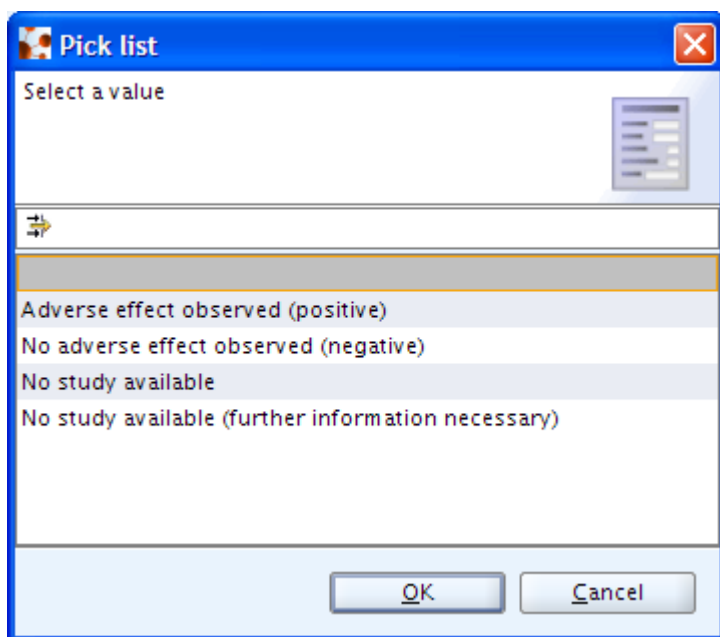
**Obrázek 17: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro genetickou toxicitu**



#### 4.6.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

**Obrázek 18: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro genetickou toxicitu**



Následující tabulka uvádí přehled různých dostupných možností:

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nepříznivé účinky (Adverse effects observed)	Látka je mutagenní, např. pozitivní výsledek studie <i>in vivo</i> pro jakoukoli ze sledovaných vlastností (genová mutace / chromozomální aberace).
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Látka není mutagenní. Celkový závěr: látka není mutagenní.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Dokumentace obsahuje návrh zkoušky <i>in vivo</i> pro genotoxicitu.

#### 4.6.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie)

Podrobný souhrn studie by měl být vybrán v situacích, kdy je k dispozici pouze jedna studie *in vitro* (látky v příloze VII) nebo obsahuje-li dokumentace pouze jednu pozitivní studii (*in vitro* nebo *in vivo*). Ve všech ostatních případech není třeba podrobný souhrn studie vybírat.

### 4.6.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je zapotřebí, jestliže je vybrána krátkodobá studie namísto studie dlouhodobé, studie o nízké kvalitě namísto studie o kvalitě vysoké nebo studie, která není prováděna v souladu s GLP, namísto studie prováděné v souladu s GLP.

### 4.6.4 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění.

### 4.6.5 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

### 4.6.6 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

V tomto oddíle by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií. Upozorňujeme, že klasifikace jako taková by se měla uvést v oddíle 2 nástroje IUCLID.

## 4.7 Karcinogenita (7.7)

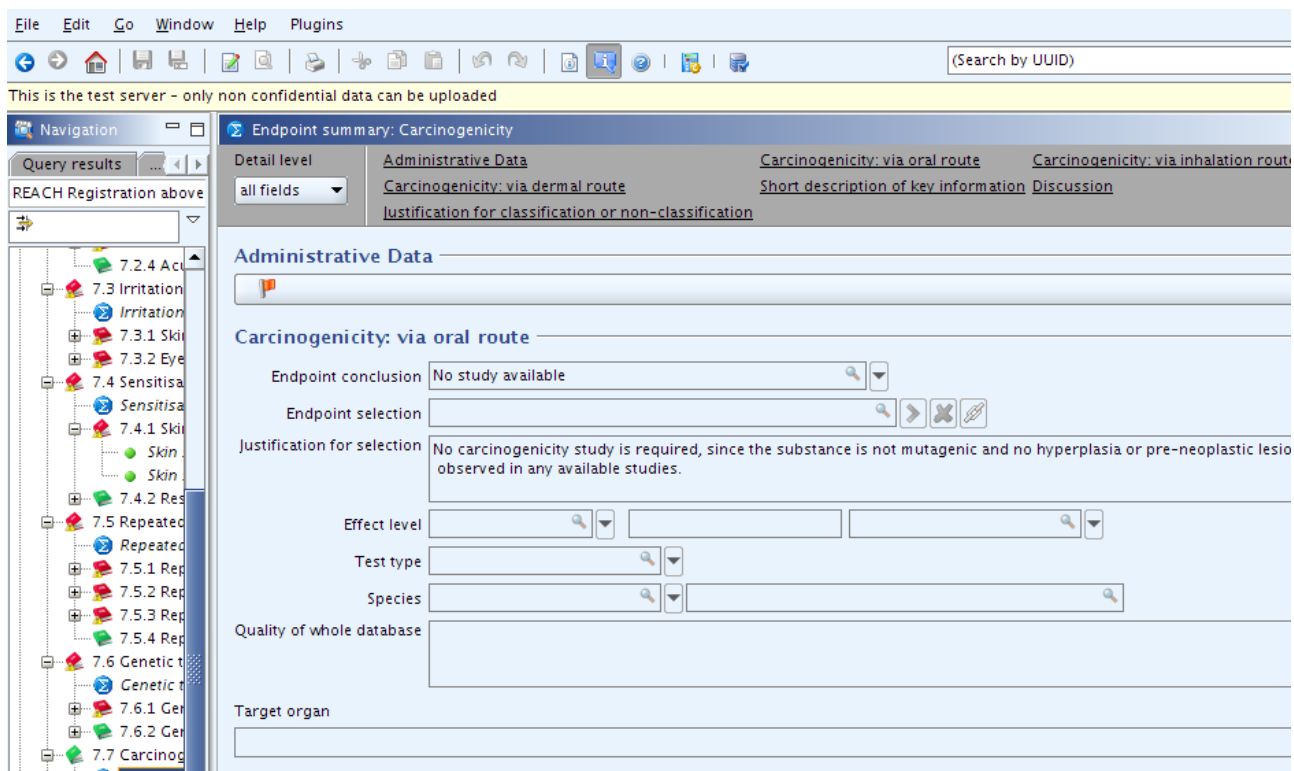
Souhrn sledovaných vlastností v nástroje IUCLID obsahuje pro každou cestu expozice tyto části:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,
- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- druh deskriptoru dávky (výběr ze seznamu) a hodnota pro úroveň, při níž dochází k účinkům, zjištěná v dané studii,
- seznam pro výběr druhu zkoušky a seznam pro výběr druhu v dané studii,
- volné textové pole k charakterizaci kvality celé databáze pro tuto sledovanou vlastnost,
- seznam pro výběr označení cílového orgánu, u nějž existují nejvyšší obavy.

Následující textová pole slouží k uvedení sloučených informací pro všechny tři cesty (orální, dermální a inhalační):

- volné textové pole k popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

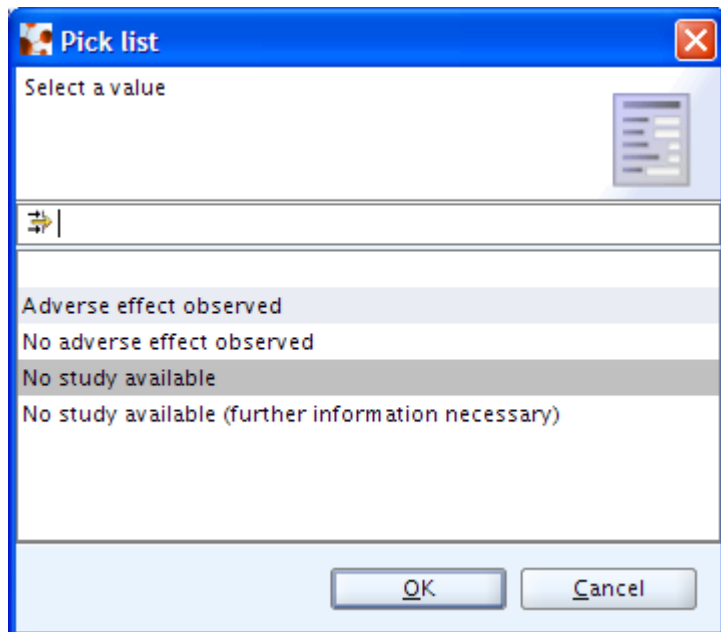
**Obrázek 19: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro karcinogenitu, není-li k dispozici žádná studie**



#### 4.7.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

**Obrázek 20: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru o sledované vlastnosti pro karcinogenitu**



Následující tabulka vysvětluje různé možnosti, které jsou k dispozici.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nepříznivé účinky (Adverse effects observed)	Látka je karcinogenní.
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Látka nebyla shledána karcinogenní v dostupné studii (dostupných studiích).
Studie není k dispozici (No study available)	Uveďte zdůvodnění.
Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Dokumentace obsahuje návrh zkoušek pro karcinogenitu.

#### 4.7.2 Výběr sledované vlastnosti (výběr podrobného souhrnu studie)

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž vychází závěr o sledované vlastnosti. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by být vybrána studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

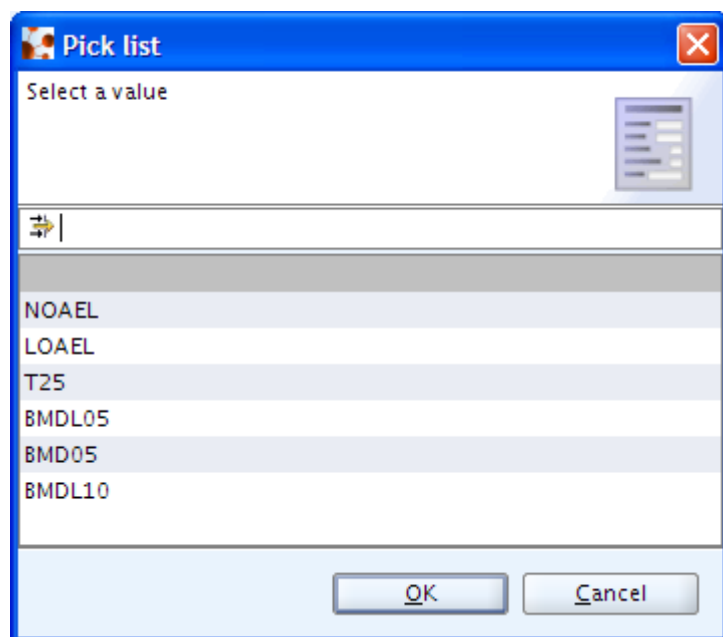
Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

#### 4.7.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je zapotřebí, jestliže je vybrána krátkodobá studie namísto studie dlouhodobé, studie o nízké kvalitě namísto studie o kvalitě vysoké nebo studie, která není prováděna v souladu s GLP, namísto studie prováděné v souladu s GLP.

#### 4.7.4 Úroveň, při které dochází k účinkům

Obrázek 21: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr úrovně, při níž dochází k účinkům, pro karcinogenitu



Výběr deskriptoru dávky by se měl vztahovat pouze ke karcinogenním účinkům. Ostatní účinky

a deskriptory dávky by se měly uvádět v oddíle „Stručný popis klíčových informací“.

Jestliže neexistuje žádná prahová hodnota pro karcinogenitu, měla by se zvolit hodnota T25. Pokud byla prahová hodnota pro karcinogenitu definována, měly by se zvolit jiné deskriptory dávky.

#### 4.7.5 Typ zkoušky

Většina studií karcinogenity *in vivo* jsou dlouhodobé studie.

#### 4.7.6 Druhy

Druhy by měly být stejné jako ty, které byly uvedeny ve vybraném podrobném souhrnu studie.

#### 4.7.7 Kvalita celé databáze

Je třeba zvážit následující faktory, neboť mohou mít vliv na posouzení nebezpečnosti:

- Do jaké míry splňují dostupné informace jako celek požadavek nařízení REACH na údaje, který se řídí tonáží (úplnost databáze)?
- Spolehlivost a konzistentnost různých studií: je třeba vzít v úvahu kvalitu zkušební metody, velikost a statistickou sílu návrhu studie, biologickou hodnověrnost, vztahy mezi dávkou a odezvou a statistické testy.

#### 4.7.8 Cílový orgán

Měl by se uvést orgán, u něž byla pozorována rakovina. Pokud byla rakovina pozorována v několika orgánech, měl by být vybrán ten cílový orgán, u něhož nepříznivé účinky vedou k nejvyšším obavám, tj. orgán, který souvisí s deskriptorem dávky.

#### 4.7.9 Stručný popis klíčových informací

Zde by se měla uvést hlavní zjištění.

#### 4.7.10 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

#### 4.7.11 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

V tomto oddíle by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by se uvést důvody pro splnění či nesplnění kritérií klasifikace. Upozorňujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2 nástroje ICULID.

### 4.8 Toxicita pro reprodukci (7.8)

Tento souhrn sledovaných vlastností v nástroji IUCLID zahrnuje následující části pro každou cestu expozice a zvláště pro plodnost a vývojovou toxicitu:

- seznam pro výběr závěru pro tuto sledovanou vlastnost,
- odkaz na vybrané záznamy studií (podrobné souhrny studií) podporující tento závěr,



- volné textové pole pro odůvodnění výběru této studie,
- druh deskriptoru dávky (výběr ze seznamu) a hodnota pro úroveň, při níž dochází k účinkům, zjištěná v dané studii,
- seznam pro výběr druhu zkoušky a seznam pro výběr druhu v dané studii,
- volné textové pole k charakterizaci kvality celé databáze pro tuto sledovanou vlastnost.

Následující textová pole jsou k dispozici zvláště pro plodnost a pro vývojovou toxicitu k uvedení sloučených informací pro všechny tři cesty:

- volné textové pole k popisu klíčových informací získaných z podrobných souhrnů studií,
- volné textové pole k doplnění dalšího vysvětlení a argumentů týkajících se závěrů pro tuto sledovanou vlastnost (diskuze),
- volné textové pole k porovnání souhrnu sledovaných vlastností s kritérii pro klasifikaci a označení, a to za účelem odůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat.

**Obrázek 22: Příklad ze souhrnu sledovaných vlastností v nástroji IUCLID pro toxicitu pro reprodukci**

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window displays the 'Endpoint summary: Toxicity to reproduction'. The 'Administrative Data' section is active, showing fields for 'Endpoint conclusion' (Adverse effect observed), 'Endpoint selection' (Two-generation study in rats; Smith et al. 2006), 'Justification for selection' (Only one two-generation study available), 'Effect level' (NOAEL, 700 mg/kg bw/day), 'Test type' (subchronic), and 'Species' (rat). The 'Quality of whole database' section provides a summary: 'Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation score=1. The overall quality of the database is therefore high.'

#### 4.8.1 Závěr o sledované vlastnosti

Seznam pro výběr závěru o sledované vlastnosti je:

Následující tabulka vysvětluje různé možnosti, které jsou k dispozici.

Možnosti závěrů o sledované vlastnosti	Kdy je tato možnost vhodná
Pozorovány nepříznivé účinky (Adverse effects observed)	Pozorovány nepříznivé účinky na reprodukci při mezní nebo nižší dávce.
Nepozorovány žádné nepříznivé účinky (No adverse effects observed)	Nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky na reprodukci při mezní nebo nižší dávce.
Studie není k dispozici (No study available)	Uvedte zdůvodnění.

Studie není k dispozici (nutné další informace) (No study available (further information necessary))	Dokumentace obsahuje návrh zkoušek pro toxicitu pro reprodukci (pouze pro studie podle přílohy IX a X).
--	---

#### 4.8.2 Výběr sledované vlastnosti

Zde lze vybrat odkaz na podrobný souhrn studie, z něž vychází závěr o sledované vlastnosti. Prostřednictvím tohoto odkazu lze dohledat původní zdroj informací pro následné kroky posouzení a podávání zpráv. Měla by být vybrána studie, která vzbuzuje nejvyšší obavy. V zásadě by se měly použít údaje o účincích na člověka, jsou-li k dispozici. Nicméně spolehlivý deskriptor dávky se na údajích o účincích na člověka zakládá jen zřídka.

Při výběru podrobného souhrnu studie se musí vzít v úvahu mimo jiné následující faktory: 1) kvalita studie, např. Klimischovo skóre, 2) trvání studie, 3) zda je studie v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP) nebo ne. Upřednostňují se dostupné epidemiologické údaje za předpokladu, že jsou spolehlivé a relevantní.

#### 4.8.3 Zdůvodnění výběru

Zdůvodnění výběru je zapotřebí, jestliže je vybrána krátkodobá studie namísto studie dlouhodobé, studie o nízké kvalitě namísto studie o kvalitě vysoké nebo studie, která není prováděna v souladu s GLP, namísto studie prováděné v souladu s GLP.

#### 4.8.4 Úroveň, při které dochází k účinkům

Zde by se měl uvést deskriptor dávky pro specifický účinek na reprodukci. Deskriptor dávky pro ostatní účinky (např. toxicita pro matku) by měl být uveden v oddíle „Stručný popis klíčových informací“.

#### 4.8.5 Druh zkoušky

Dvougenerační studie (OECD 416) a prodloužená jednogenerační studie (OECD 443) se uvádějí jako „subchronické“ studie. Studie prenatalní vývojové toxicity a screeningová studie toxicity pro reprodukci (OECD 421/422) se uvádějí jako subakutní studie.

#### 4.8.6 Druhy

Druhy by měly být stejné jako ty, které byly uvedeny ve vybraném podrobném souhrnu studie.

#### 4.8.7 Kvalita celé databáze

Zde je třeba zvážit následující faktory, neboť mohou mít vliv na posouzení nebezpečnosti:

- Do jaké míry splňují dostupné informace jako celek požadavek nařízení REACH na údaje, který se řídí tonáží (úplnost databáze)?
- Spolehlivost a konzistentnost různých studií: je třeba vzít v úvahu kvalitu zkušební metody, velikost a statistickou sílu návrhu studie, biologickou hodnověrnost, vztahy mezi dávkou a odezvou a statistické testy.

#### 4.8.8 Stručný popis klíčových informací

Jelikož pro úroveň, při níž dochází k účinkům, nejsou k dispozici samostatná pole pro deskriptory dávky pro rodiče a pro potomky, měly by se oba deskriptory dávky uvést v tomto oddíle. Týká se to plodnosti i sledovaných vlastností souvisejících s vývojem.

#### 4.8.9 Diskuze

V tomto oddíle by měla být uvedena interpretace výsledků. To zahrnuje například:

- diskuzi o potenciálních chybějících údajích,
- relevantnost výsledků pro posouzení rizika, například rozsah, v jakém jsou výsledky ze studie na zvířatech relevantní pro lidské zdraví.

#### 4.8.10 Zdůvodnění klasifikace či rozhodnutí látku neklasifikovat

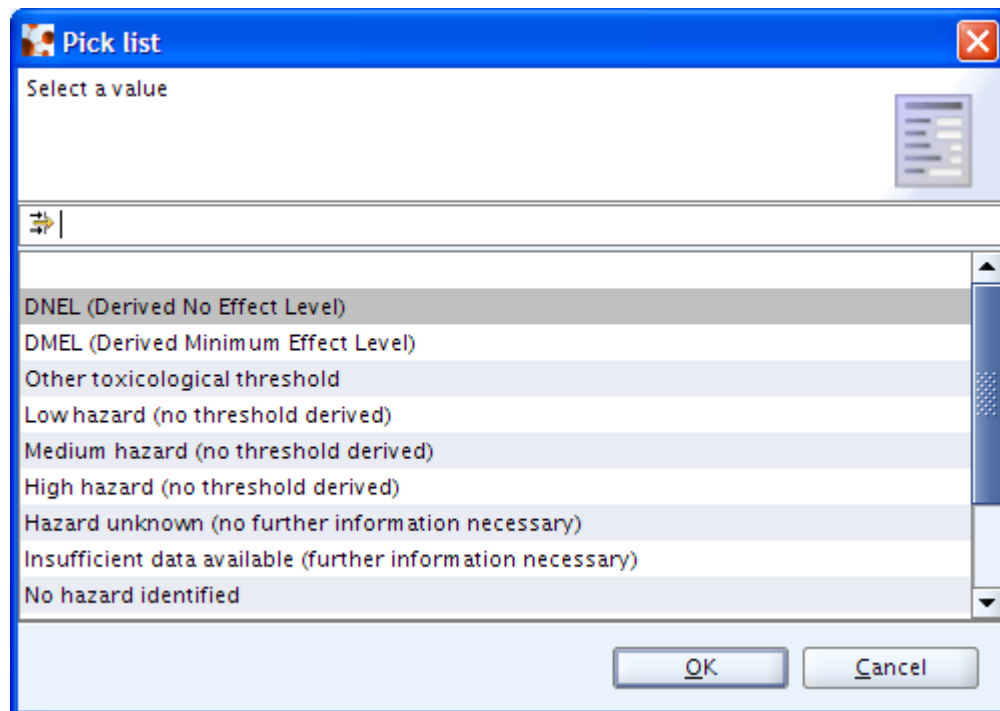
Zde by se měl souhrn sledovaných vlastností porovnat s kritérii pro klasifikaci. Měly by být uvedeny důvody pro splnění či nesplnění kritérií. Upozorňujeme, že klasifikace jako taková se oznamuje v oddíle 2.

## 5. OD SOUHRNŮ SLEDOVANÝCH VLASTNOSTÍ K SOUHRNU TOXIKOLOGICKÝCH INFORMACÍ

V souhrnu „Toxikologických informací“ v oddíle 7 nástroje IUCLID se všechny informace ze souhrnů sledovaných vlastností sloučí za účelem vyvození závěrů ohledně všech sledovaných vlastností. Tyto závěry se týkají nebezpečnosti pro konkrétní cílové skupiny (pracovníci a obecná populace), cest expozice (orální, inhalací, dermální, oční) a typu účinků (akutní, chronické, místní, systémové). Závěry zahrnují:

- Odvození hodnot **DNEL nebo DMEL** z těch deskriptorů dávky, které vzbuzují nejvyšší obavy (obvykle nejnižší hodnota NOAEL/LOAEL), pro každou cestu expozice a typ účinku.
- Odvození kvalitativního popisu úrovně a druhu nebezpečnosti (**nízká, střední nebo vysoká nebezpečnost**) pro prahové účinky, jako je dráždivost nebo senzibilizace, pokud není k dispozici deskriptor dávky. Týká se to rovněž bezprahových účinků, u nichž nelze odvodit DMEL (např. mutagenita).
- Tvrzení „**nebyla zjištěna žádná nebezpečnost**“ (no hazard identified) pro cestu expozice a typ účinku, pokud nebyly v hlášených studiích pozorovány žádné nepříznivé účinky při mezní dávce.
- Tvrzení vztahující se k závěru, že dostupné informace neumožňují učinit závěr ohledně nebezpečnosti látky pro určitou cestu expozice nebo typ účinku. Sem mohou patřit dva případy posouzení:
  - **nebezpečnost není známa (další informace nejsou nutné) (hazard unknown, no further information necessary)**: aby byla tato možnost zdůvodněná, např. *zkoušky nejsou z technických důvodů možné a posouzení expozice popisuje podmínky použití, které zabraňují expozici*,
  - **není k dispozici dostatek údajů (nutné další informace) (insufficient data available, further information necessary)**: např. *navrženy zkoušky*.

Obrázek 23: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr závěru z posouzení nebezpečnosti

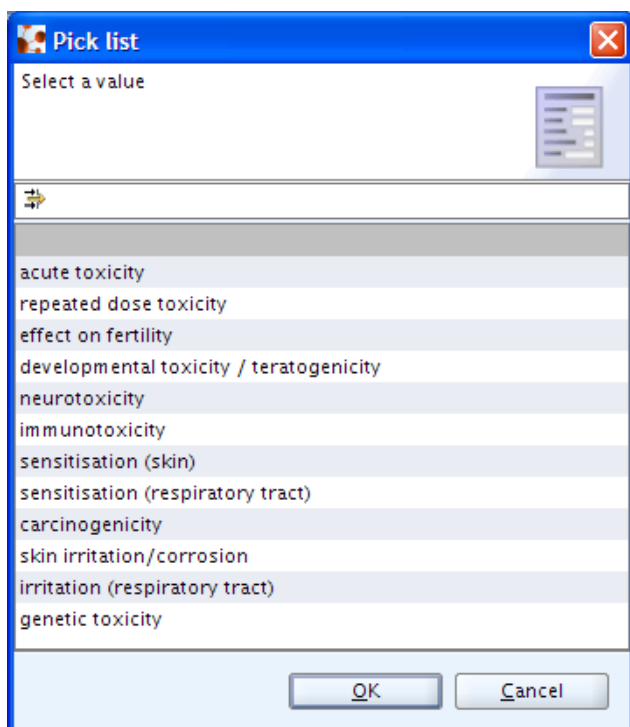


## 5.1 Nejcitlivější sledovaná vlastnost

Mohou se vyskytnout případy, kdy jsou pro tutéž cestu (a typ účinku) k dispozici jak kvantitativní, tak kvalitativní závěry o nebezpečnosti sledované vlastnosti. Volba nejcitlivější sledované vlastnosti nemusí být zřejmá. Aby se zajistila konzistentnost mezi posouzením nebezpečnosti a posouzením expozice (včetně opatření k řízení rizik), měla by osoba provádějící posouzení poskytnout transparentní argumenty ohledně toho, zda by mělo být řízení rizik podmíněno kvalitativním závěrem o nebezpečnosti nebo kvantitativním závěrem o nebezpečnosti.

Níže je uveden příklad seznamu pro výběr možností, který je k dispozici v nástroji IUCLID:

Obrázek 24: Seznam v nástroji IUCLID pro výběr nejcitlivější sledované vlastnosti



## 5.2 Odvození DNEL

DNEL (odvozená úroveň, při které nedochází k nepříznivým účinkům) je mezní úroveň expozice látky, která by u člověka neměla být překročena. Jestliže odhadované úrovně expozice nepřesahují příslušnou hodnotu DNEL, lze považovat riziko pro člověka za dostatečně kontrolované. Pokyny k odvození DNEL jsou k dispozici v ***Pokynech k požadavkům na informace a posouzení chemické bezpečnosti, kapitole R.8: Charakterizace vztahu mezi dávkou [koncentrací] a odezvou, pokud jde o lidské zdraví.***

V tomto oddíle naleznete rady a příklady ohledně toho, jak oznamovat hodnoty DNEL v nejčastějších případech (deskriptor dávky určen ve studii toxicity po opakovaných dávkách nebo ve studii toxicity pro reprodukci). Nezabývá se specificky následujícími případy:

- oznamování hodnot DNEL založených na údajích o účincích na člověka,
- odvození hodnot DNEL pro akutní systémovou toxicitu,
- odvození místních hodnot dermální DNEL.

### **5.2.1 Sledované vlastnosti přispívající k odvození hodnot DNEL**

Podle kapitoly R.8 pokynů se očekává, že se v posouzení nebezpečnosti (standardně) odvodí následující hodnoty DNEL, není-li zdůvodněna nedostupnost DNEL. Tabulka níže uvádí přehled potenciálních hodnot DNEL, jež mají být stanoveny:

**Tabulka 1: Hodnoty DNEL, které může být nutné odvodit**

Vzorec expozice	Pracovníci	Obecná populace
Akutní – inhalací, systémové účinky	X	X
Akutní – dermální, místní účinky	X	X
Akutní – inhalací, místní účinky	X	X
Dlouhodobá – dermální, systémové účinky	X	X
Dlouhodobá – inhalací, systémové účinky	X	X
Dlouhodobá – orální, systémové účinky	Neuplatňuje se	X
Dlouhodobá – dermální, místní účinky	X	X
Dlouhodobá – inhalací, místní účinky	X	X

Hodnoty DNEL pro systémové účinky se jak pro dermální, tak pro orální cestu vyjadřují v mg/kg tělesné hmotnosti. V případě cesty expozice inhalací (systémové i místní) se účinky vyjadřují v mg/m<sup>3</sup>.

U toxicity po opakovaných dávkách a toxicity pro reprodukci se očekává, že hodnotu DNEL lze odvodit, jestliže jsou splněny požadavky na informace v příloze VIII až XI. Pokud nebyly při mezní úrovni dávky pozorovány žádné nepříznivé účinky pro kteroukoli z těchto sledovaných vlastností, lze vybrat tvrzení „Nebyla zjištěna žádná nebezpečnost“ (No hazard identified).

Pokud byly ve studii toxicity po opakovaných dávkách inhalační cestou pozorovány místní účinky na dýchací cesty, měla by se odvodit místní DNEL.

U karcinogenity se očekává stanovení DMEL, jestliže nemají nepříznivé účinky žádnou prahovou hodnotu (genotoxické karcinogeny). V případě účinků, které prahovou hodnotu mají (negenotoxické karcinogeny), by se měly odvodit hodnoty DNEL.

Pro genetickou toxicitu obvykle nelze hodnotu DNEL odvodit.

U akutní toxicity (systémové) může být odvození hodnoty DNEL z akutních studií možné jen v některých případech.

### 5.2.2 Přehled informací o DNEL, které mají být oznámeny prostřednictvím nástroje IUCLID

Aby se zajistila transparentnost při odvozování DNEL, umožňuje nástroj IUCLID uvést soubor informací společně s hodnotami DNEL pro každou cestu expozice a typ účinku. To zahrnuje:

- seznam pro výběr metody odvození DNEL a volné textové pole pro zdůvodnění v případě, že se tato metoda liší od metody stanovené v pokynech agentury ECHA,
- hodnotu celkového hodnotícího faktoru, hodnoty specifických hodnotících faktorů a volné textové pole pro zdůvodnění použitých hodnotících faktorů,
- hodnoty pro výchozí bod deskriptoru dávky (po případné extrapolaci mezi cestami, viz bod 5.2.3.1) a volné textové pole pro vysvětlení extrapolace mezi cestami,
- volné textové pole pro jakékoli další zdůvodnění a poznámky.

**Obrázek 25: Příklad z toxikologického souhrnu v nástroji IUCLID („Toxikologické informace“) pro odvození DNEL**

**Workers - Hazard via inhalation route**

**Systemic effects**

**Long term exposure**

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

**DN(M)EL related information**

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m<sup>3</sup>

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship	1	Justification	
AF for differences in duration of exposure	2	Justification	DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1	Justification	AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5	Justification	
AF for intraspecies differences	5	Justification	
AF for the quality of the whole database	1	Justification	

### 5.2.3 Metoda odvození DNEL

Použije-li se jiný přístup než metoda použitá v pokynech agentury ECHA k nařízení REACH, měl by se tento přístup zdůvodnit v oddíle „Zdůvodnění a poznámky“.

#### 5.2.3.1 Výchozí bod deskriptoru dávky

Odvození DNEL pro sledovanou vlastnost začíná u deskriptoru dávky, který vzbuzuje nejvyšší obavy. Původní deskriptor dávky může být nutné upravit, aby se odvodil správný výchozí bod pro cestu, pro niž nebyla provedena žádná studie (extrapolace mezi cestami). Tento přístup lze použít pro odvození hodnot DNEL pro dlouhodobou systémovou expozici inhalací / dermální cestou z hodnoty NOEL orální studie. U místních účinků se extrapolace mezi cestami nepoužívá.

Extrapolace mezi cestami obvykle vychází z rovnic uvedených v tabulce 2.



Tabulka 2: Nejběžnější rovnice pro extrapolaci mezi cestami

<b>Obecná populace</b>	orální na inhalační	inhalační N(L)OAEC= orální N(L)OAEL * (1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>orál.</sub> /ABS <sub>inh.</sub> )
	orální na dermální	dermální N(L)OAEC=orální (N(L)OAEL * (ABS <sub>orál.</sub> /ABS <sub>dermální</sub> ))
	inhalační na orální	orální NOAEL=inhalační N(L)OAEC/((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>orál.</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
	inhalační na dermální	orální NOAEL=inhalační N(L)OAEC/((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>dermál.</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
<b>Pracovníci</b>	orální na inhalační	inhalační N(L)OAEC= orální N(L)OAEL * (1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>orál.</sub> /ABS <sub>inh.</sub> )

<b>orální na dermální</b>	dermální N(L)OAEC=orální (N(L)OAEL * (ABS <sub>orál.</sub> /ABS <sub>dermální</sub> ))
---------------------------	--

<b>inhalační na dermální</b>	dermální N(L)OAEC/((1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>dermál.</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
------------------------------	--

ABS=míra absorpce

**Vypracovaný příklad:** Hodnota NOAEL z orální 90denní studie je 700 mg/kg těles. hmot./den

**Inhalační NOAEC pro pracovníky:**  $NOAEC_{kor} = NOAEL_{orál.} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{orál.} - \text{potkan} / ABS_{inh.} - \text{člověk}) * (6,7 \text{ m}^3 (8\text{h}) / 10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Předpokládá se, že orální míra absorpce činí 50 % absorpce inhalační.  $ABS_{orál.}/\text{potkan} =$  orální míra absorpce u potkanů,  $ABS_{inh.}/\text{člověk} =$  inhalační míra absorpce u člověka.

**Inhalační NOAEC pro obecnou populaci:**  $NOAEC_{kor} = NOAEL_{orál.} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{orál.} - \text{potkan} / ABS_{inh.} - \text{člověk}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Předpokládá se, že orální míra absorpce činí 50 % absorpce inhalační.  $ABS_{orál.}/\text{potkan} =$  orální míra absorpce u potkanů,  $ABS_{inh.}/\text{člověk} =$  inhalační míra absorpce u člověka.

### Zdůvodnění extrapolace mezi cestami

Ve výjimečných případech je nutné zdůvodnění, např. je-li k dispozici deskriptor dávky specifický pro danou cestu (např. pro inhalační DNEL je k dispozici hodnota NOAEC z 90denní studie cesty expozice inhalací), avšak žadatel o registraci se rozhodne použít extrapolaci mezi cestami, nebo v případě, že nebyl vybrán deskriptor dávky poskytující nejnižší hodnotu DNEL.

### 5.2.4 Oznámení hodnotících faktorů

K převedení deskriptoru dávky na DNEL by se měla použít sada hodnotících faktorů. Vysvětlení týkající se podkladů pro tyto hodnotící faktory naleznete v kapitole R.8 pokynů agentury ECHA. Tabulka 3 uvádí přehled standardních hodnotících faktorů na základě metodiky agentury ECHA.

Tabulka 3: Standardní hodnotící faktory pro odvození DNEL

Druh hodnotícího faktoru		Standardní hodnota Systémové účinky	Standardní hodnota Místní účinky
Mezidruhový	Rozdíly v metabolické rychlosti/tělesné hmotnosti	Alometrická škála <sup>1</sup>	-
	Zbývající rozdíly	2,5	2,5
Vnitrodruhový	Pracovníci	5	5
	Obecná populace	10	10
Trvání expozice	Subakutní až chronická	6	6
	Subchronická až chronická	2	2
Dávka–odezva	Výchozí bod LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
výchozí bod NOAEL/NOAEC	≥1	≥1	

**UPOZORNĚNÍ:** Alometrická škála se obvykle nepoužívá při odvozování inhalační DNEL. V tomto případě se předpokládá, že rozdíly v alometrii jsou vykompenzovány rozdíly v dechové frekvenci.

Následující vysvětlení uvádí doporučení ohledně různých druhů hodnotících faktorů:

- Aby byly zohledněny mezidruhové rozdíly, měly by se ve většině případů (výjimky: hodnoty DNEL pro inhalační a místní inhalační účinky) použít hodnotící faktory pro oba, alometrická škála a zbývající rozdíl. Hodnotící faktor související s alometrickou škálou závisí na druhu použitém ve zkouškách. Pro inhalační DNEL se alometrická škála obvykle nepoužívá.
- Aby byly zohledněny vnitrodruhové rozdíly (mezi lidmi), činí hodnotící faktor pro odvození DNEL pro pracovníky 5 a pro obecnou populaci 10.
- Doba trvání expozice při zkoušce, z níž pochází deskriptor dávky, vede k hodnotícímu faktoru 2 nebo 6.
- Pokud se k odvození DNEL používá jako výchozí bod hodnota LOAEL/LOAEC, měl by se použít hodnotící faktor o hodnotě nejméně 3. Pokud však byly nepříznivé účinky pozorované při této úrovni dávky závažné, měl by se použít vyšší hodnotící faktor.
- Pokud se k odvození DNEL používá jako výchozí bod hodnota NOAEL/NOAEC, je standardní hodnotící faktor pro tento parametr roven 1. Pokud je však účinek pozorovaný při vyšší úrovni dávky (LOAEL/LOAEC) závažný, měl by se použít vyšší hodnotící faktor. Kromě toho lze použít další hodnotící faktory, např. pro analogický přístup.
- Celkový hodnotící faktor je součinem všech hodnotících faktorů (viz příklad níže).

**Vypracovaný příklad:** Základem pro odvození DNEL je hodnota orální NOAEL (700 mg/kg těles. hmot./den) z orální 90denní studie (subchronické) na potkanech. Hodnota NOAEC<sub>kor</sub> pro cestu expozice inhalací činí pro pracovníky 617 mg/m<sup>3</sup> a pro obecnou populaci 304 mg/m<sup>3</sup> (viz výše – extrapolace mezi cestami).

<sup>1</sup> Potkan: 4, myš: 7, křeček: 5, morče: 3, králík: 2,4, opice: 2, pes: 1,4.

Tabulky 4a a 4b uvádějí příklady hodnotících faktorů, které je třeba použít v souladu s metodikou agentury ECHA:

**Tabulka 4a: Příklady použití hodnotících faktorů při odvození DNEL (pracovníci)**

Cesta a typ účinku	Pracovníci
Inhalací Dlouhodobý systémový	HF pro rozdíl v trvání expozice: 2 (hodnota DNEL je založena na 90denní studii) HF pro ostatní mezidruhové rozdíly (alometrická škála se pro inhalační cestu nepoužívá): 2,5 HF pro vnitrodruhové rozdíly: 5 (pro pracovníky).  Celkový hodnotící faktor: $2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25$ Hodnota DNEL je: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Dermální Dlouhodobý systémový	HF pro rozdíl v trvání expozice: 2 (založeno na 90denní studii) HF pro mezidruhové rozdíly: 4 (potkan) HF pro ostatní mezidruhové rozdíly: 2,5 HF pro vnitrodruhové rozdíly: 5 (pro pracovníky)  Celkový hodnotící faktor: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100$ Hodnota DNEL je: $700 \text{ mg/kg těles. hmot./den} / 100 = 7 \text{ mg/kg těles. hmot./den}$
Orální Dlouhodobý systémový	Neuplatňuje se

**Tabulka 4b: Příklady použití hodnotících faktorů při odvození DNEL (spotřebitelé)**

Cesta a typ účinku	Obecná populace
Inhalací Dlouhodobý systémový	<p>HF pro rozdíl v trvání expozice: 2 (hodnota DNEL je založena na 90denní studii)            HF pro ostatní mezidruhové rozdíly (alometrická škála se pro inhalační cestu nepoužívá): 2,5            HF pro vnitrodruhové rozdíly: 10 (pro obecnou populaci)</p> <p>Celkový hodnotící faktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50</math>            Hodnota <b>DNEL je</b>: <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermální Dlouhodobý systémový	<p>HF pro rozdíl v trvání expozice: 2 (založeno na 90denní studii)            HF pro mezidruhové rozdíly: 4 (potkan)            HF pro ostatní mezidruhové rozdíly: 2,5            HF pro vnitrodruhové rozdíly: 10 (pro obecnou populaci)</p> <p>Celkový hodnotící faktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math>            Hodnota <b>DNEL je</b>: <math>700 \text{ mg/kg těl. hmot./den} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg těl. hmot./den}</math></p>
Orální Dlouhodobý systémový	<p>HF pro rozdíl v trvání expozice: 2 (založeno na orální 90denní studii)            HF pro mezidruhové rozdíly: 4 (potkan)            HF pro ostatní mezidruhové rozdíly: 2,5            HF pro vnitrodruhové rozdíly: 10 (obecná populace)            HF pro zbývající nejasnosti:</p> <p>Celkový hodnotící faktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math>            Hodnota <b>DNEL je</b>: <math>700 \text{ mg/kg těles. hmot./den} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg těles. hmot./den}</math></p>

## 6. OD TOXIKOLOGICKÉHO SOUHRNU K POSOUZENÍ EXPOZICE A RIZIK

Následující oddíl stručně vysvětluje, jak závěry z posouzení nebezpečnosti, které se uvádějí v oddíle 7 nástroje IUCLID, ovlivňují rozsah posouzení expozice a typ charakterizace rizika.

### 6.1 Přehled typů posouzení chemické bezpečnosti

Vypracování scénáře expozice je vyžadováno, pokud byla zjištěna nebezpečnost v souvislosti s jakoukoli ze sledovaných vlastností. V závislosti na závěrech z posouzení nebezpečnosti lze rozlišit mezi třemi typy charakterizace rizika a odpovídajícího odhadu expozice.

Tabulka 5 uvádí přehled součástí těchto tří typů posouzení bezpečnosti. Odpovídající informace o expozici a riziku by se měly uvést v kapitolách 9 a 10 zprávy o chemické bezpečnosti (CSR).

**Tabulka 5: Typy posouzení bezpečnosti**

Typ charakterizace rizika	Scénář expozice (podmínky použití)	Odhad expozice	Charakterizace rizika
Kvantitativní	Ano	Ano	RCR < 1
Semikvantitativní	Ano	Ano	expozice < prahová hodnota + další argumenty ke zdůvodnění, že expozice je dostatečně nízká
Kvalitativní	Ano	může být vyžadován k prokázání minimalizace	strategie kontroly odpovídá nebezpečnosti

Tabulka 6 dále rozlišuje několik hlavních případů posouzení u daných tří typů posouzení.

**Tabulka 6: Typ závěru z posouzení nebezpečnosti a odpovídající typ charakterizace rizika**

Typ závěru ohledně nebezpečnosti uvedený v nástroji IUCLID	Související typ charakterizace rizika
DNEL (Derived No Effect Level – odvozená úroveň, při které nedochází k nepříznivým účinkům)	Kvantitativní
DMEL (Derived Minimum Effect Level – odvozená úroveň, při které dochází k minimálním nepříznivým účinkům)	Semikvantitativní
Jiný toxikologický práh (Other toxicological threshold)	Semikvantitativní
Nízká nebezpečnost (nebyla odvozena žádná prahová hodnota) (Low hazard (no threshold derived))	Kvalitativní
Střední nebezpečnost (nebyla odvozena žádná prahová hodnota) (Medium hazard (no threshold derived))	Kvalitativní
Vysoká nebezpečnost (nebyla odvozena žádná prahová hodnota) (High hazard (no threshold derived))	Kvalitativní
Nebezpečnost není známa (další informace nejsou nutné) (Hazard unknown (no further information necessary))	Kvalitativní
Není k dispozici dostatek údajů: nutné další informace (Insufficient data available: further information necessary)	Kvalitativní – návrh zkoušky
Nebyla zjištěna žádná nebezpečnost (No hazard identified)	Nevyžaduje se

DNEL se nevyžaduje, krátkodobá expozice je pod kontrolou za podmínek dlouhodobé expozice (No DNEL required; short term exposure controlled by conditions for long-term)	Nevyžaduje se
---	---------------

## 6.2 Charakterizace rizika se nevyžaduje

Na základě příslušných souhrnů sledovaných vlastností lze dospět k závěru, že pro konkrétní cestu expozice a typ účinku nebyla zjištěna žádná nebezpečnost, a tudíž není nutné posouzení expozice. Například dostupné informace u akutní systémové toxicity naznačují, že v příslušných zkouškách nebyly pozorovány nepříznivé účinky. Není tedy nutné žádné zvláštní posouzení maximální expozice.

Stejný závěr lze uplatnit v případech, kdy jsou pozorovány místní účinky po krátkodobé expozici a jsou k dispozici rovněž hodnoty DNEL pro místní účinky po dlouhodobé expozici (nebo po opakovaných dávkách). V takovém případě se předpokládá, že k akutním účinkům nedojde, pokud expozice zůstane pod hodnotami DNEL pro dlouhodobou expozici. Charakterizace rizika pro místní krátkodobé účinky proto není nutná.

## 6.3 Kvantitativní charakterizace rizika

Pokud je možné odvodit DNEL, vyžaduje se v posouzení chemické bezpečnosti (CSA) kvantitativní charakterizace rizika. Na základě podmínek popsanych v scénářích expozice se mají odvodit odpovídající odhady expozice pro příslušné cesty expozice. Tyto odhady se poté mají porovnat s hodnotami DNEL. Může být zapotřebí odvodit hodnoty expozice pro i) jednorázovou expozici nebo maximální expozici (je-li to relevantní) nebo pro ii) dlouhodobou expozici (např. každodenní průměrná expozice). Kontrola rizika je prokázána, jestliže je míra charakterizace rizika menší než 1.

## 6.4 Semikvantitativní charakterizace rizika

Jestliže byla namísto hodnoty DNEL odvozena hodnota DMEL, vyžaduje se v posouzení chemické bezpečnosti semikvantitativní charakterizace rizika. Na základě podmínek popsanych v scénářích expozice se mají odvodit odpovídající odhady expozice a porovnat s hodnotou DMEL. Prokázání kontroly rizika zahrnuje dvě části: (i) odhadovaná expozice se nachází pod hodnotou DMEL a (ii) jsou předloženy další argumenty dokládající, že opatření ke kontrole expozice popsaná v scénářích expozice jsou vhodná pro minimalizaci expozice.

Stejný typ charakterizace rizika se použije v případě, že byly odvozeny jiné toxikologické prahové hodnoty, například hodnoty DNEL při cestě a) dle přílohy XI.3 (přízpůsobení založené na expozici). V těchto případech se rovněž vyžaduje porovnání s odhadovanou expozicí a argumentace pro jednotlivé případy dokládající, proč je expozice dostatečně nízká na to, aby prokázala kontrolu rizika.

## 6.5 Kvalitativní charakterizace rizika

Není-li k dispozici kvantitativní prahová hodnota, vyžaduje se v posouzení chemické bezpečnosti kvalitativní charakterizace rizika. Ta sestává z argumentů dokládajících, proč jsou provozní podmínky a opatření ke snížení rizik popsané v scénářích expozice dostatečné k zabránění pravděpodobnosti účinků. Ke znázornění míry expozice, která se očekává za podmínek popsanych ve scénáři expozice, mohou být zapotřebí odhady expozice.

Lze rozlišit tři hlavní posuzované situace:

- Látka splňuje kritéria pro klasifikaci pro místní účinky a na základě této klasifikace lze odvodit míru nebezpečnosti a odpovídající strategii kontroly expozice podle Pokynů agentury ECHA k požadavkům na informace a posuzování chemické bezpečnosti, části E, tabulky E-3.1.
- Dostupné informace nedostačují k vyvození závěru ohledně nebezpečnosti. Nejsou však nutné žádné další informace o vlastnostech látky, neboť budou-li zajištěny podmínky

uvedené ve scénářích expozice, je nepravděpodobné, že by došlo k expozici. Tento typ posouzení se uplatňuje například:

- jestliže jsou požadavky na informace přizpůsobeny v souladu s přílohou XI.3 (cesta b) a c)) nebo
  - jestliže se předpokládá, že nedochází k expozici inhalační cestou v důsledku nízkého tlaku par látky nebo nepřítomnosti prachu za podmínek použití.
- Jsou nutné další informace pro posouzení nebezpečnosti a jsou navrženy zkoušky. Očekává se, že předběžná opatření popsaná ve scénářích expozice budou expozici dostatečně kontrolovat, dokud nebudou k dispozici výsledky navrhovaných zkoušek. Tuto skutečnost je třeba zdůvodnit v charakterizaci rizika.



EVROPSKÁ AGENTURA PRO CHEMICKÉ LÁTKY  
ANNANKATU 18, PO BOX 400,  
FI-00121 HELSINKY, FINSKO  
ECHA.EUROPA.EU